

C. SIEBER, W. WIESNER, P.-A. CLAVIEN, K. MERGENER, J.E. TUTTLE-NEWHALL, E.L. RENNER, A.R. MÜLLER, K.-P. PLATZ, P. NEUHAUS

- 37.1 Pathophysiologie und Diagnostik / C. SIEBER, W. WIESNER 745**
- 37.1.1 Ursachen der portalen Hypertension 746
 - 37.1.2 Pathophysiologie der „Backward-Theorie“ 746
 - 37.1.3 Pathophysiologie der „Forward-Theorie“ 746
 - 37.1.4 Kollateralkreisläufe 747
 - 37.1.5 Radiologische Diagnostik 747
- Literatur 754
- 37.2 Notfalltherapie der Blutung bei portaler Hypertension / P.-A. CLAVIEN, K. MERGENER 757**
- 37.2.1 Allgemeines 757
 - 37.2.2 Risiko einer Blutung 757
 - 37.2.3 Verlauf der Varizenblutung 758
 - 37.2.4 Initiale Behandlung von Patienten mit Varizenblutung 758
 - 37.2.5 Diagnostik 759
 - 37.2.6 Therapie 759
 - 37.2.7 Prophylaxe gegen Rezidivblutungen 766
 - 37.2.8 Andere Blutungsquellen bei portaler Hypertension 768
- Literatur 770
- 37.3 Elektive Therapie der portalen Hypertension 771**
- 37.3.1 Konservative Therapie / C. SIEBER 771
Literatur 774
 - 37.3.2 Operative Therapie / J.E. TUTTLE-NEWHALL, P.A. CLAVIEN 775 / Literatur 782
- 37.4 Therapie des Aszites bei Leberzirrhose 783**
- 37.4.1 Konservative Therapie / E.L. RENNER 783
Literatur 786
 - 37.4.2 Chirurgische Maßnahmen bei therapieresistentem Aszites / W.A. GANTERT, M. VON FLÜE 787
- Literatur 789
- 37.5 Lebertransplantation – Indikation, Technik, Ergebnisse / A.R. MÜLLER, K.-P. PLATZ, P. NEUHAUS 789**
- 37.5.1 Indikationen 789
 - 37.5.2 Evaluierung des Empfängers 790
 - 37.5.3 Transplantationstechnik 790
 - 37.5.4 Perioperatives Management 792
 - 37.5.5 Immunsuppression 793
 - 37.5.6 Postoperative Komplikationen 793
 - 37.5.7 Ergebnisse 796
 - 37.5.8 Zusammenfassung 796
- Literatur 797

37.1

Pathophysiologie und Diagnostik

C. SIEBER, W. WIESNER

Während die Pathologie, die zur portalen Hypertension führt, im prähepatischen, hepatischen und posthe-

patischen venösen Gefäßbett liegen kann, machen die intrahepatischen Erkrankungen mit Abstand den Großteil aus. In unseren Breitengraden ist es die durch Alkoholabusus bedingte äthylische Leberzirrhose, weltweit die durch Infektionen bedingten Zirrhosen.

Die chronische Hepatitis C mit all ihren Komplikationen (Leberzellversagen, portale Hypertension und hepatozelluläres Karzinom) wird in den nächsten Jahrzehnten noch an Bedeutung gewinnen.

Neben der Obstruktion im portalvenösen Ausflusstrakt („backward theory“) ist es vorab ein vermehrter Blutflusseinstrom ins arterielle Splachnikusgebiet („forward theory“), der zur Erhöhung des Druckes in der Portalvene beiträgt. Hier ist Stickoxid („nitric oxide“, NO) als potenter Vasodilatator wohl die Hauptmediatorenschubstanz. Die Resistenz in den Kollateralen ist nicht nur für die Blutungskomplikationen, sondern auch für die Höhe des Portalvenendruckes mitverantwortlich.

Hauptkomplikationen chronischer Leberaffektionen mit Zirrhose sind neben der fehlenden Syntheseleistung – die bei zunehmendem Leberzellverfall Indikation zur Lebertransplantation ist – die Komplikationen der portalen Hypertension (Blutungen aus Varizen und der portal-hypertensiven Gastropathie, Aszitesbildung und hepatische Enzephalopathie).

Diagnostisch ist die abdominelle Sonographie die Methode der ersten Wahl. Sowohl im B-Bild als auch in der Doppleruntersuchung lassen sich eine Vielzahl von Befunden erheben, die die Diagnose portale Hypertension ermöglichen. Wichtige Zusatzinformationen liefern auch die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie.

Bei Verdacht auf eine portale Hypertension sollte immer auch eine Ösophagogastroduodenoskopie durchgeführt werden, da das Feststellen von (großen) Varizen therapeutische Implikationen nach sich zieht (Primär- und Sekundärprophylaxe der Varizenblutung). Angiographische Untersuchungen haben an Bedeutung verloren und sind primär in der präoperativen Abklärung weiterhin von Bedeutung oder im Zusammenhang mit interventionellen Maßnahmen wie der Einlage eines transjugulären portosystemischen Shuntes (TIPS).

37.1.1

Ursachen der portalen Hypertension

In Tabelle 37.1 sind einleitend die wichtigsten Leberpathologien aufgrund ihrer Lokalisation im portohepatischen venösen Gefäßsystem aufgeführt. Diese pathologisch-anatomische Differenzierung hilft sowohl in der Diagnosestellung als auch im Einleiten kausaler Therapien.

Verschiedene Faktoren beeinflussen die Höhe des Portalvenendruckes und damit das Ausmaß der portalen Hypertension (Sieber et al. 1993). Lange galt die wegen struktureller Veränderungen erhöhte Resistenz im venösen Gefäßbett als einzige Erklärung für den pathologisch hohen Portalvenendruck (s. Übersicht). Dieses pathophysiologische Prinzip ist als „Backward-Theorie“ bekannt. Sie vermag allerdings nicht zu erklären, weshalb es selbst nach Eröffnung dekomprimierender Kollateralkreisläufe nicht zu einem Absinken des Portalvenendruckes auf Normalwerte kommt. Die in der Folge beschriebene „Forward-Theorie“ besagt, dass es bei Patienten mit portaler Hypertension nebst einer Druckerhöhung im portalvenösen Ausflusstrakt auch zu einem vermehrten arteriellen Bluteinstrom ins Mesenterialbett kommt. Schließlich moduliert auch die vaskuläre Resistenz in portosystemischen Kollateralen den Portalvenendruck.

Faktoren, die die Höhe des Portalvenendruckes unter portal hypertensiven Zuständen bestimmen

- Resistenzhöhung im portalvenösen Ausflusstrakt („Backward-Theorie“)
- Hyperdynamie Zirkulation („Forward-Theorie“)
- Resistenz in portosystemischen Kollateralen nach Eröffnung von Umgehungskreisläufen

Tabelle 37.1. Pathologisch-anatomisch wichtige Ursachen der portalen Hypertension

Lokalisation	Klinisches Beispiel
Prähepatisch	Portalvenenthrombose Arteriovenöse Fistel der Milz
Hepatisch	Schistosomiasis
Präsinusoidal	Primär biliäre Zirrhose (früh) Chronisch aktive Hepatitis Idiopathische portale Hypertension Sarkoidose
Sinusoidal	Äthyliche Leberzirrhose Primär biliäre Zirrhose (spät)
Postsinusoidal	Alkoholische Hepatitis Budd-Chiari-Syndrom Venookklusive Erkrankung (Venen < 300 µm)
Posthepatisch	Konstriktive Perikarditis
Herzinsuffizienz/Trikuspidalinsuffizienz	

Dieses komplexe Zusammenspiel dreier verschiedener Faktoren lässt leicht verstehen, dass einzelne Regulationsmechanismen der portalen Hypertension nicht isoliert betrachtet werden können. Es erklärt aber auch, weshalb die splanchnische Hämodynamik beim gleichen Patienten über kurze Zeit beträchtlich variieren kann.

37.1.2

Pathophysiologie der „Backward-Theorie“

Bis vor kurzem galt das intrahepatische venöse Gefäßsystem in der zirrhotisch veränderten Leber als fixiert, d. h. auf vasodilatatorische oder vasokonstriktorische Stimuli nicht reagierend. Neuere Erkenntnisse vorab im Tiermodell haben aber gezeigt, dass die intrahepatischen Venen auch in der zirrhotischen Leber sowohl auf Stickoxyd („nitric oxide“) und Endotheline reagieren. Systemisch verwendete vasoaktive Substanzen wie Propranolol werden somit auch einen Effekt auf dieses Gefäßsystem haben, wobei die Bedeutung davon noch ungenügend bekannt ist.

Demgegenüber sind die Portalvenenthrombose oder das Budd-Chiari-Syndrom seltene Erkrankungen. Es muss an sie gedacht werden, wenn sich die Leberfunktion kurzfristig verschlechtert und es unerwartet zur Aszitesbildung und im Falle des Budd-Chiari-Syndroms auch zur einer Leberschwellung mit Kapselspannungsschmerz kommt.

37.1.3

Pathophysiologie der „Forward-Theorie“

Da die heute therapeutisch verwendeten Pharmaka primär auf der Modulation der hyperdynamen Zirkulation basieren, soll hier ein wenig detaillierter darauf eingegangen werden. Konzeptuell existieren zwei Möglichkeiten für die beobachtete systemische sowie speziell splanchnische Vasodilatation: erstens eine verminderte Sensitivität des arteriellen Gefäßbettes auf endogen zirkulierende Vasopressoren und zweitens eine erhöhte Konzentration zirkulierender oder lokal wirksamer Vasodilatoren. Die vaskuläre Antwort auf endogene Vasopressoren wie Noradrenalin, Vasopressin und neuer bekannt auch Endothelin ist bei Patienten mit portaler Hypertension vermindert, obgleich die Plasmawerte dieser Substanzen erhöht sind. Diese endogenen Vasopressorensysteme scheinen somit kompensatorisch aktiviert zu sein. Vermehrt zirkulierende oder lokal aktive Vasodilatoren sind deshalb pathophysiologisch mit den hämodynamischen Veränderungen verbunden. Die Endothelzelle zum Beispiel ist ein metabolisch aktiver Zelltyp und produziert eine Vielzahl vasodilatatorischer Substanzen. Neben erhöh-

tem Blutfluss und Scherkräften stimulieren diverse zirkulierende Substanzen die Sekretion des Stickoxids („nitric oxide“, NO). Biosynthesehemmung von NO vermag die verminderte vaskuläre Reaktivität unter portal-hypertensiven Zuständen aufzuheben. NO könnte somit eine Schlüsselposition in der Pathogenese der hyperdynamen Zirkulation zukommen (Groszmann 1998).

37.1.4

Kollateralkreisläufe

Die klinisch wichtigsten Umgehungskreisläufe bei portaler Hypertension sind die Ösophagus- und Magenfundusvarizen. Diese liegen direkt unter der Mukosa, und Blutungen ins Lumen führen zu signifikanten Blutverlusten aufgrund der fehlenden Kompression durch umgebendes Gewebe. Kollateralkreisläufe können sich aber im gesamten Gastrointestinaltrakt ausbilden und Grund für Blutungen sein (z.B. Duodenal- und Rektalvarizen).

Bei einem portosystemischen Druckgradienten (Wedge-Druck minus freiem hepatischen Venendruck) von weniger als 12 mmHg bluten Ösophagusvarizen nicht (Groszmann 1996). Dennoch kommt es nicht bei allen Patienten, die einen Druckgradienten über 12 mmHg aufweisen, zu Blutungsepisoden. Ein erhöhter Portalvenendruck ist somit permissiv, nicht aber alleine entscheidend für das Auftreten einer Blutung. Ein erhöhter Blutfluss steigert den intramuralen Druck in den Kollateralvenen, was zu einer kontinuierlichen Dehnung dieser Gefäße führt. Wird ein kritischer Druck erreicht, kommt es zur Ruptur.

Die portal hypertensive Gastropathie, ätiologisch vermutlich primär mit einer Vasodilatation auf arteriöler Ebene verbunden, ist daneben die häufigste Ursache für chronische okkulte Blutungen beim Patienten mit portaler Hypertension (Panes et al. 1993).

Welche klinischen und pathologischen Assoziationen sind bei einer chronischen Lebererkrankung zu bedenken? Diese seien abschließend stichwortartig aufgeführt:

- Splenomegalie und erweiterte Abdominalvenen: portale Hypertension;
- chronische Pankreatitis: alkoholische Lebererkrankung;
- Ösophagus-/Magenfundusvarizen (Endoskopie): portale Hypertension;
- Steatorrhö: alkoholische Leberaffektion (auch ohne chronische Pankreatitis möglich);
- Malnutrition: Muskelschwund;
- Abdominalhernie: häufig bei Aszites. Cave operative Sanierung vor Behandlung des Aszites;
- Gallensteine: Etwa 20 % der Männer und 30 % der Frauen mit chronischer Lebererkrankung haben

Gallensteine, meist Pigmentsteine. Diese verringern die Lebenserwartung nicht und sollten nur bei Notfällen behandelt werden, da die Cholezystektomie bei diesen Patienten schlechter ertragen wird;

- (Poly-)Neuropathien;
- Infektionen: Die Funktion des retikuloendothelialen Systems (RES) ist bei chronischen Leberaffektionen vermindert, vorab aufgrund der Umgehungskreisläufe. Septikämien sind beim Zirrhotiker häufig (zirka 4,5 % pro Jahr). Eine spontanbakterielle Peritonitis bei Aszites muss ebenfalls immer ausgeschlossen werden, da sie rein klinisch initial häufig oligo- bis asymptomatisch verläuft, jedoch eine erhebliche Letalität hat.

37.1.5

Radiologische Diagnostik

Ultraschall und Doppler

Die erste radiologische Untersuchung bei einem Patienten, bei dem eine portalvenöse Hypertension vermutet wird, ist die Sonographie (Lomas et al. 1993). Diese Untersuchungsmethode erlaubt es, die Leber und die Milz, die Pfortader, die Lebervenen sowie die V. mesenterica superior, die V. lienalis und etwaige vorhandene Kollateralen hinsichtlich direkter oder indirekter Anzeichen für das Vorliegen einer portalvenösen Hypertension zu beurteilen. Mit Hilfe der Dopplersonographie können darüber hinaus auch Aussagen über die Flussgeschwindigkeit und über die Flussrichtung in den erwähnten Gefäßen gemacht werden, sofern diese nicht durch Luftüberlagerungen verdeckt werden (Seitz 1987). So kann eine prähepatische portalvenöse Hypertension als Folge einer akuten oder chronischen Pfortaderthrombose (Abb. 37.1a) ebenso wie eine posthepatische portalvenöse Hypertension z. B. bei chronischer Rechterzinsuffizienz oder als Folge eines Budd-Chiari-Syndroms meist bereits sonographisch erkannt werden (Haag et al. 1999; Tessler et al. 1991).

Im Zusammenhang mit der Frage nach einer portalvenösen Hypertension sollte sonographisch als Erstes immer die Leber beurteilt werden. Sonographische Zeichen einer Leberzirrhose, wie z. B. ein hypertropher Lobus caudatus, ein hypertropher linker Leberlappen, ein geschrumpfter rechter Leberlappen und/oder eine inhomogene Parenchymechostruktur beziehungsweise eine unregelmäßige Oberfläche der Leber mit oder ohne zusätzliche Zeichen einer diffusen Leberverfettung sind als mögliche Hinweise auf eine hepatische Ursache der portalvenösen Hypertension zu werten. Dabei muss immer daran gedacht werden, dass gerade bei Patienten mit einer Leberzirrhose neben der vorbestehenden hepatischen portalvenösen Hypertension eine zusätzliche prähepatische Ursache der portalvenösen Hypertension auftreten kann, da gerade bei diesem

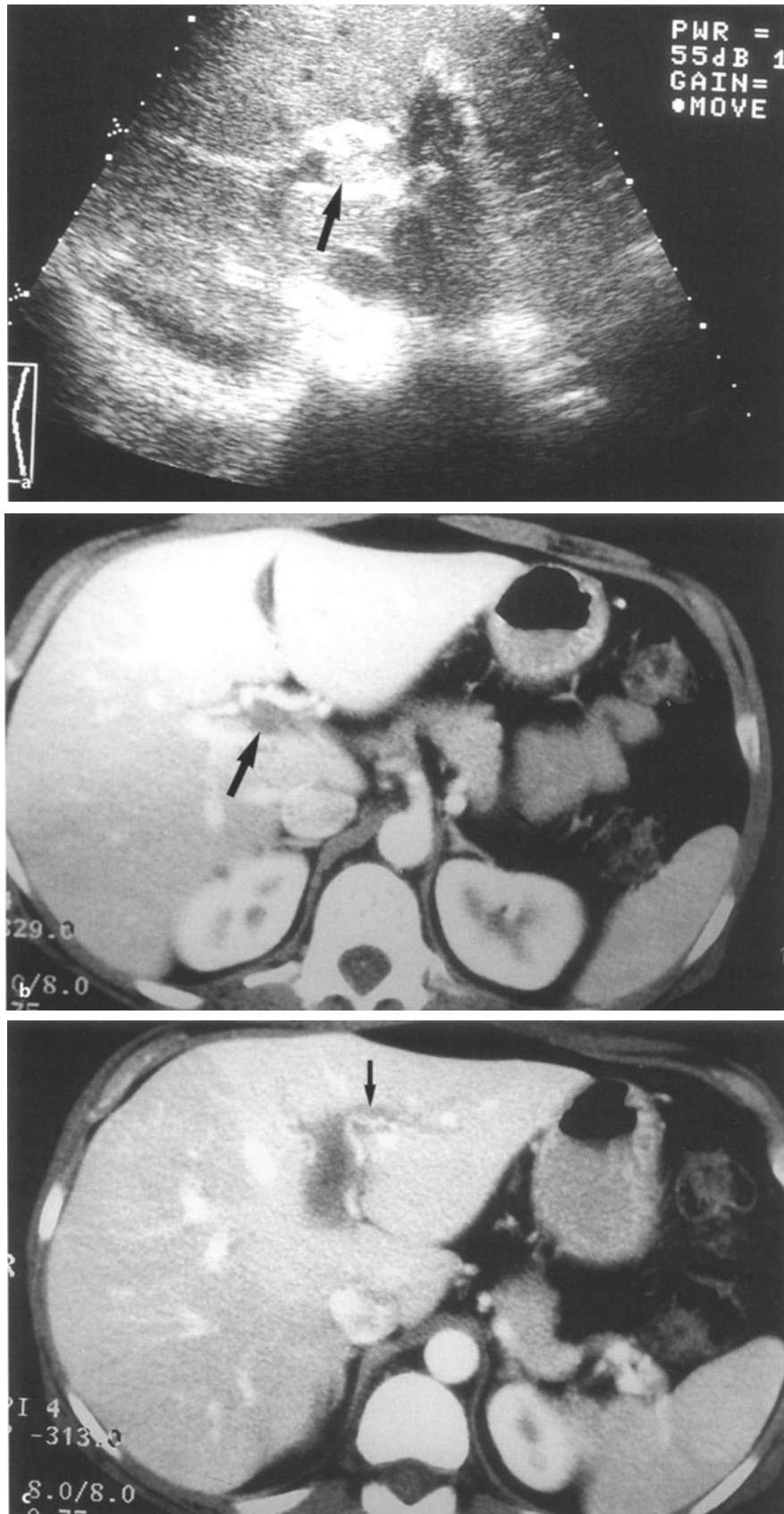


Abb. 37.1. a Ultraschall der Pfortader. Mit einem frischen, echogenen Thrombus ausgefüllte V. portae (Pfeil) ohne duplexsonographisch nachweisbaren Fluss. b, c Die kontrastmittelverstärkte Computertomographie des Abdomens bestätigt die Diagnose einer frischen Pfortaderthrombose, die vom Leberhilus (Pfeil in b) bis in die intrahepatischen Aufzweigungen der Pfortader reicht (Pfeil in c)

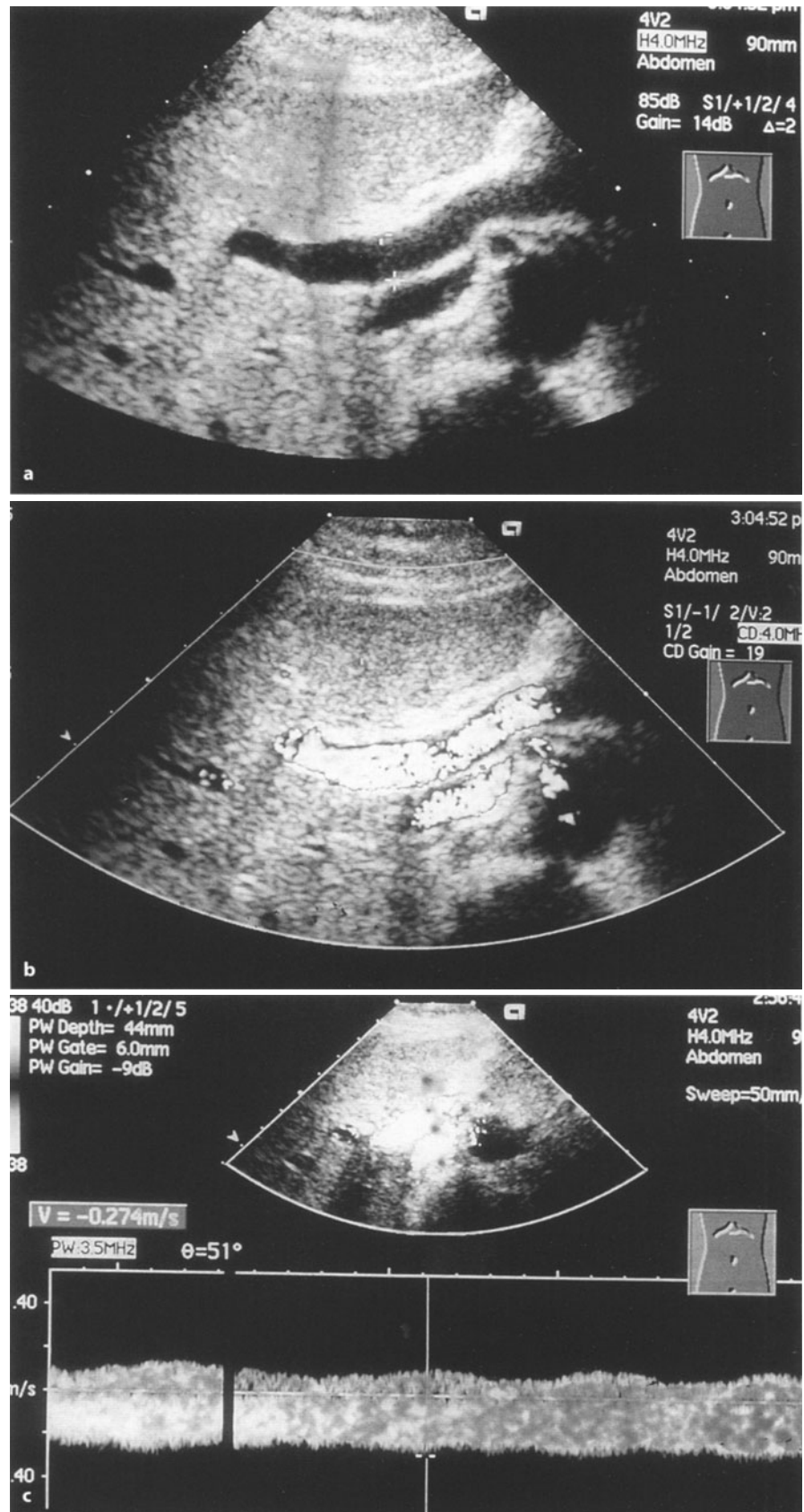


Abb. 37.2. a Normale sonographische Darstellung der V. portae bei einem gesunden Patienten. Das Kaliber der V. portae beträgt 10 mm. b Farbdoppler der V. portae beim gleichen Patienten. Das Signal beweist den regelrechten Fluss in der Pfortader und schließt eine Thrombose derselben aus. c Flussdiagramm in der V. portae beim gleichen Patienten. Regelrechte maximale hepatopetale Flussgeschwindigkeit von 27 cm/s

Patientengut eine Pfortaderthrombose nicht selten auftritt. So ist es auch geradezu typisch für das bei Zirrhotikern gehäuft auftretende Leberzellkarzinom, in die Pfortader einzuwachsen und auf diesem Wege zu einer tumorbedingten Thrombosierung der Pfortader zu führen. Aus diesem Grunde sollte beim Vorliegen einer Leberzirrhose die sonographische Verdachtsdiagnose einer Pfortaderthrombose immer eine CT-Untersuchung nach sich ziehen, um etwa ein hilusnahes Leberzellkarzinom ausschließen zu können. Eine Unterscheidung zwischen den einzelnen Formen der intrahepatischen präsinusoidalen-sinusoidalen oder postsinusoidalen Formen der portalvenösen Hypertension ist sonographisch nicht möglich.

Die direkten sonographisch fassbaren Zeichen der portalvenösen Hypertension bestehen aus dem Nachweis einer Lumenerweiterung der Pfortader, dem Nachweis einer Verminderung der Flussgeschwindigkeit oder gar einer Flussumkehr in der Pfortader, der V. mesenterica superior oder der V. lienalis sowie der direkten Darstellung eventueller portosystemischer Shuntverbindungen bzw. Kollateralen (Abb. 37.2; Haag et al. 1999; Lomas et al. 1993; Seitz 1987; Tessler et al. 1991). Hierbei sollte der Nachweis einer Splenomegalie lediglich als indirektes Zeichen einer portalvenösen Hypertension und auch nur im Zusammenhang mit den oben aufgeführten Veränderungen gewertet werden, da einer Milzvergrößerung bekanntlich auch diverse andere Ursachen zugrunde liegen können.

Mit Hilfe der Dopplersonographie kann schließlich die mittlere Blutflussgeschwindigkeit in der Pfortader, die beim Gesunden $15,2 \pm 2,9$ und bei Zirrhotikern $7,6 \pm 2,8$ cm/s betragen soll, gemessen und, wenn vorhanden, auch eine Flussumkehr in der Pfortader und V. lienalis erfasst werden. Die maximale Flussgeschwindigkeit in der Pfortader sollte hierbei über 21 cm/s liegen. Eine Verlangsamung dieser maximalen Flussgeschwindigkeit in der Pfortader auf Werte unter 21 cm/s bzw. eine Erweiterung der V. portae auf einen Durchmesser von über 12,5 mm sollen bezüglich der Erfassung einer portalvenösen Hypertension eine Sensitivität und Spezifität von jeweils über 80 % haben (Haag et al. 1999; Lomas et al. 1993; Seitz 1987; Tessler et al. 1991).

Die Kollateralisation einer chronisch thrombosierten Pfortader durch pericholedochale Venengeflechte im Sinne einer „kavernösen Transformation der Pfortader“ kann man sonographisch meist ebenso erkennen wie gewisse oberflächliche, sonographisch gut zugängliche Kollateralen, wie z. B. eine rekanalisierte Umbilikalvene (Curveillier-Baumgarten-Syndrom), eine dilatierte V. coronaria ventriculi oder größere splenorenale Shunts (s. Abb. 37.3 bis 37.5; Gibson et al. 1989). Um das Ausmaß der sonographisch jedoch gelegentlich schwierig zu verfolgenden Kollateralen einschätzen zu können und vor allem zum Nachweis tiefer retrope-

ritonealer, perigastraler oder paraösophagealer Kollateralgefäße bietet sich die kontrastmittelverstärkte Computertomographie an (McCain et al. 1985; Taylor 1992).

Computertomographie und Magnetresonanztomographie

Mit Hilfe der Computertomographie gelingt es nicht nur, eine sonographisch vermutete akute wie auch chronische Pfortaderthrombose oder gar ein für die Pfortaderthrombose verantwortliches Leberzellkarzinom zu bestätigen, sondern es können neben den häufig bereits sonographisch fassbaren oberflächlichen Kollateralen (Abb. 37.3 und 37.4) auch tiefe, portosystemische z. B. splenorenale oder paravertebrale sowie paraösophageale Kollateralen dargestellt werden, die dem sonographischen Nachweis meistens entgehen (Abb. 37.5; McCain et al. 1985; Taylor 1992). Darüber hinaus stellt die Computertomographie das Standardverfahren bezüglich der Diagnose eines Budd-Chiari-Syndroms dar und kann zusätzlich bei den seltenen Formen der kongenitalen hepatischen Fibrosen, die häufig auch in Kombination mit einem Caroli-Syndrom auftreten können, hilfreich für die Diagnose der portalvenösen Hypertension sowie den Nachweis assoziierter Nierenveränderungen sein (Wiesner et al. 1997).

Eine sichere Differenzierung der einzelnen intrahepatischen präsinusoidalen-sinusoidalen oder postsinusoidalen Formen einer portalvenösen Hypertension ist jedoch auch computertomographisch nicht möglich. Der wohl einzige Nachteil der Computertomographie im Vergleich zur Sonographie und Dopplersonographie liegt sicherlich in der fehlenden Möglichkeit der Bestimmung der Blutflussgeschwindigkeit und vor allem der Blutflussrichtung sowie in der Tatsache, dass bei Patienten mit einer Kontrastmittelallergie oder stark eingeschränkter Nierenfunktion auf die in diesem Zusammenhang unbedingt notwendige intravenöse Verabreichung von jodhaltigem Kontrastmittel verzichtet werden muss.

In solchen Fällen bietet sich zur weiteren Abklärung die Magnetresonanztomographie (MRT) an, da Allergien gegenüber MR-Kontrastmitteln kaum auftreten und diese selbst bei bereits eingeschränkter Nierenfunktion ohne Gefahr eingesetzt werden können. Auch zur Abklärung von komplexeren Situationen kommt als nichtinvasive Untersuchungsmethode die Magnetresonanztomographie zum Zuge, die neben den bereits computertomographisch fassbaren Veränderungen zusätzliche Informationen über den Blutfluss, die Blutflussrichtung und die Flussgeschwindigkeit im portalvenösen Gefäßnetz liefern kann. So können mittels kontrastvertärkter T1-gewichteter Spinechsequenzen oder flusssensitiver „Time-of-flight-Sequenzen“ (TOF-Sequenzen) nicht nur vergleichbar zur



Abb. 37.3 a,b. Kontrastmittelverstärkte Computertomographie des Abdomens. Chronische Pfortaderthrombose (Pfeil in a) mit portalvenöser Hypertension und Umgehungskreislauf über multiple pericholedochale Venengeflechte (Pfeilspitzen in b) im Sinne einer so genannten „kavernösen Transformation“ der Pfortader

Computertomographie die V. portae, die V. lienalis, die V. mesenterica superior sowie zusätzliche Kollateralen in axialer Bildgebung dargestellt, sondern in Anbetracht der möglichen multiplanaren Bildgebung auch komplexe Verläufe derartiger Kollateralen koronal oder sagittal nachvollzogen werden (s. Abb. 37.4; Hughes et al. 1996; Johnson et al. 1991).

Darüber hinaus bietet die Magnetresonanztomographie mittels der erwähnten flusssensitiven Sequenzen (TOF-Sequenzen, Abb. 37.6) auch die Möglichkeit, die Flussrichtung und mittels Phasenkontrasttechnik zusätzlich auch die Flussgeschwindigkeiten in der Pfortader oder gar der V. azygos exakt zu bestimmen. Die

Magnetresonanztomographie und die Magnetresonanztomographie können aus diesem Grund auch zur nichtinvasiven Verlaufsbeurteilung nach Anlage eines transjugulären portosystemischen Shunts (TIPS) herangezogen werden (Applegate et al. 1993; Debatin et al. 1996).

Angiographie, Portographie und Interventionen

Als kaum noch praktizierte Alternativen zur Abklärung der portalvenösen Hypertension sind wohl die direkte transhepatische oder translienale Portographie, die selektive indirekte Splenoportographie und die se-

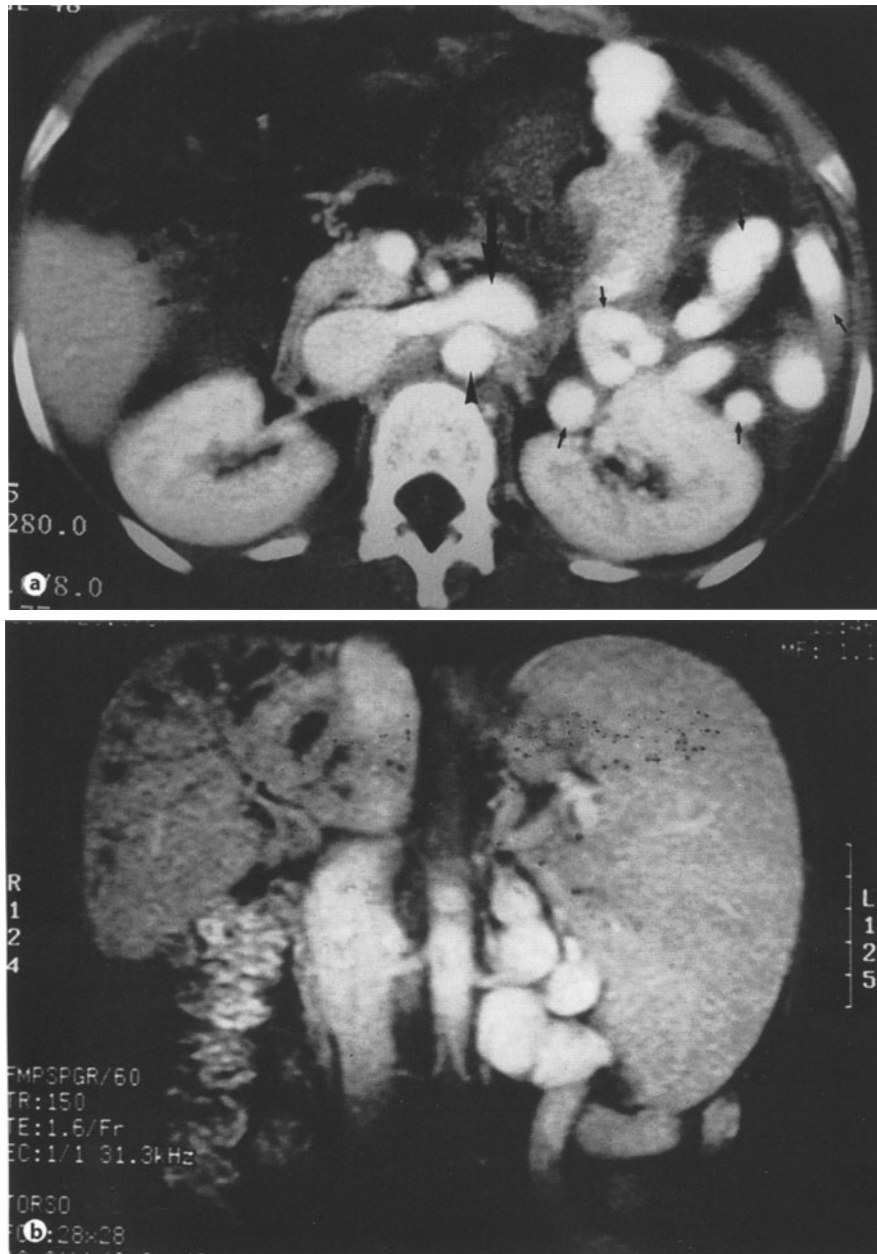


Abb. 37.4. a Kontrastmittelverstärkte Computertomographie des Abdomens: portalvenöse Hypertension bei kongenitaler Leberfibrose; ausgeprägte splenorenale Kollateralen (portosystemische Shuntverbindungen von der Milzvene zur linken Nierenvene; *kleine Pfeile*). Im Kaliber massiv aufgetriebene linke Nierenvene (*großer Pfeil*) und im Vergleich dazu die normalkalibrige Aorta abdominalis (*Pfeilspitze*). b Bessere anatomische Übersicht der Gefäßverläufe beim gleichen Patienten anhand koronarer MR-Bildgebung

lektive indirekte Mesenterikoportographie zu erwähnen. Die zwei letztgenannten Verfahren werden in Anbetracht der heute möglichen, oben erwähnten nichtinvasiven diagnostischen Methoden zunehmend nur dann angewendet, wenn eine gleichzeitige therapeutische Intervention, wie z. B. eine Embolisation, eine Rekanalisation oder eine Stenteinlage bzw. TIPS-Einlage (transjugulärer portosystemischer Shunt), geplant sind (Burcharth et al. 1979; Kadir 1986).

Die indirekte Portographie (Splenoportographie: venöse Phase der Arteriographie der A. lienalis; Mesenterikoportographie: venöse Phase der Arteriogra-

phie des A. mesenterica superior) ist eine leistungsfähige Methode zur Darstellung des Pfortadersystems (Abb. 37.7). Wegen ihrer Invasivität wird sie jedoch im klinischen Alltag zunehmend durch die computerunterstützten oben aufgeführten Methoden ersetzt. In einzelnen Fällen kann sie aber durch selektive Injektionen spezielle Auskünfte liefern, die sonst nicht erhältlich sind, wie z. B. den jeweiligen Beitrag der verschiedenen viszerale Venen zum Blutfluss in der Pfortader bzw. in den Kollateralen (Günther u. Thelen 1996; Kadir 1986). Diese Information kann schließlich für die Planung der Therapie (Shuntanlage, Embolisation,

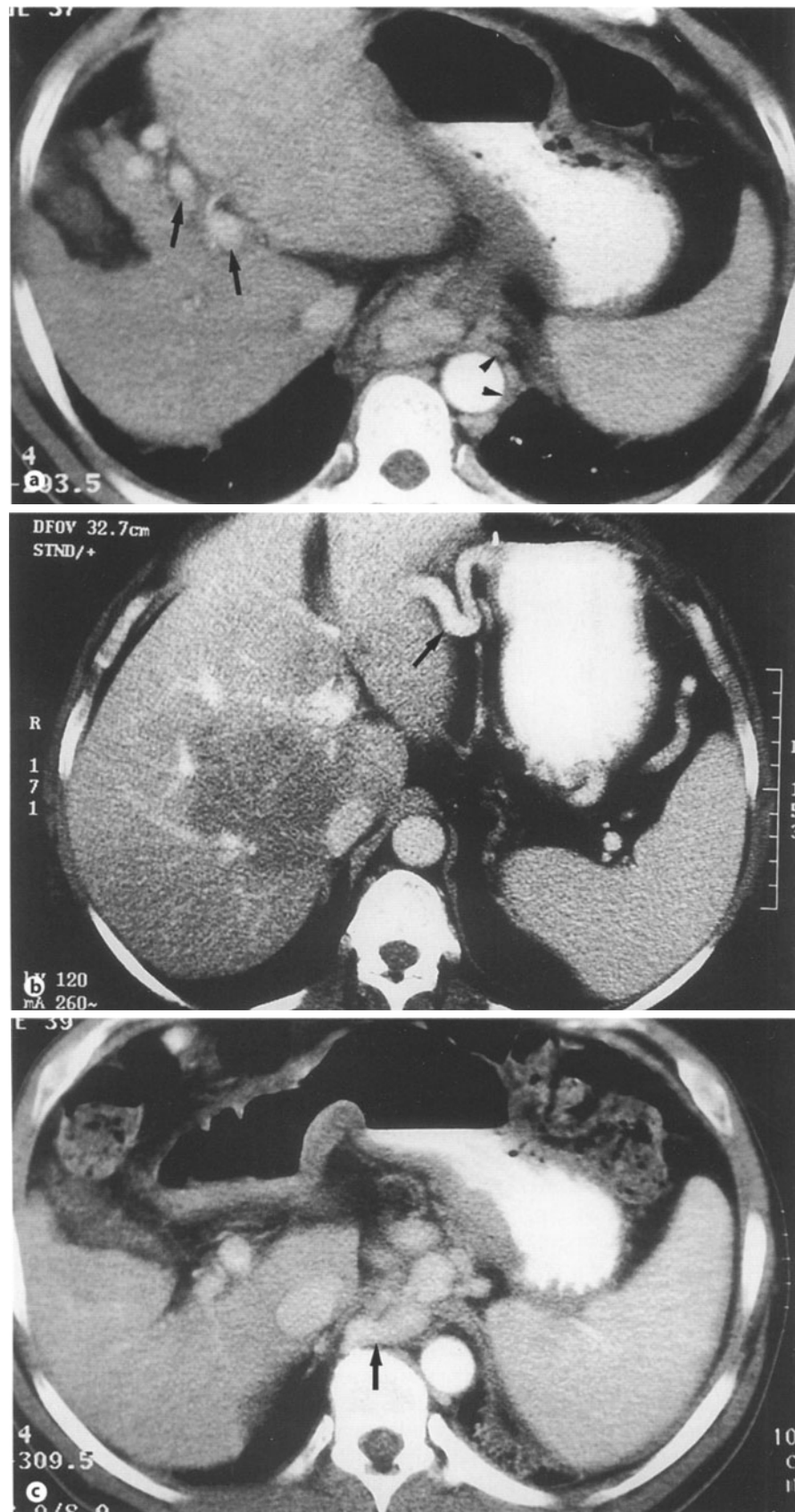


Abb. 37.5 a – e. Kontrastmittelverstärkte Computertomographie des Abdomens. **a** Im Rahmen der portalvenösen Hypertension rekanalisierte V. umbilicalis (*Pfeile*), die entlang des Lig. falciforme an die vordere Bauchwand zieht. Zu beachten sind auch die paraaortalen Kollateralf Gefäße, die der Sonographie entgangen sind (*Pfeilspitzen*). **b** Im Rahmen der portalvenösen Hypertension rekanalisierte V. coronaria ventriculi, die zur kleinen Magenkurvatur verläuft (*Pfeil*); **c** retroperitoneale, prävertebrale Kollateralen (*Pfeil*)

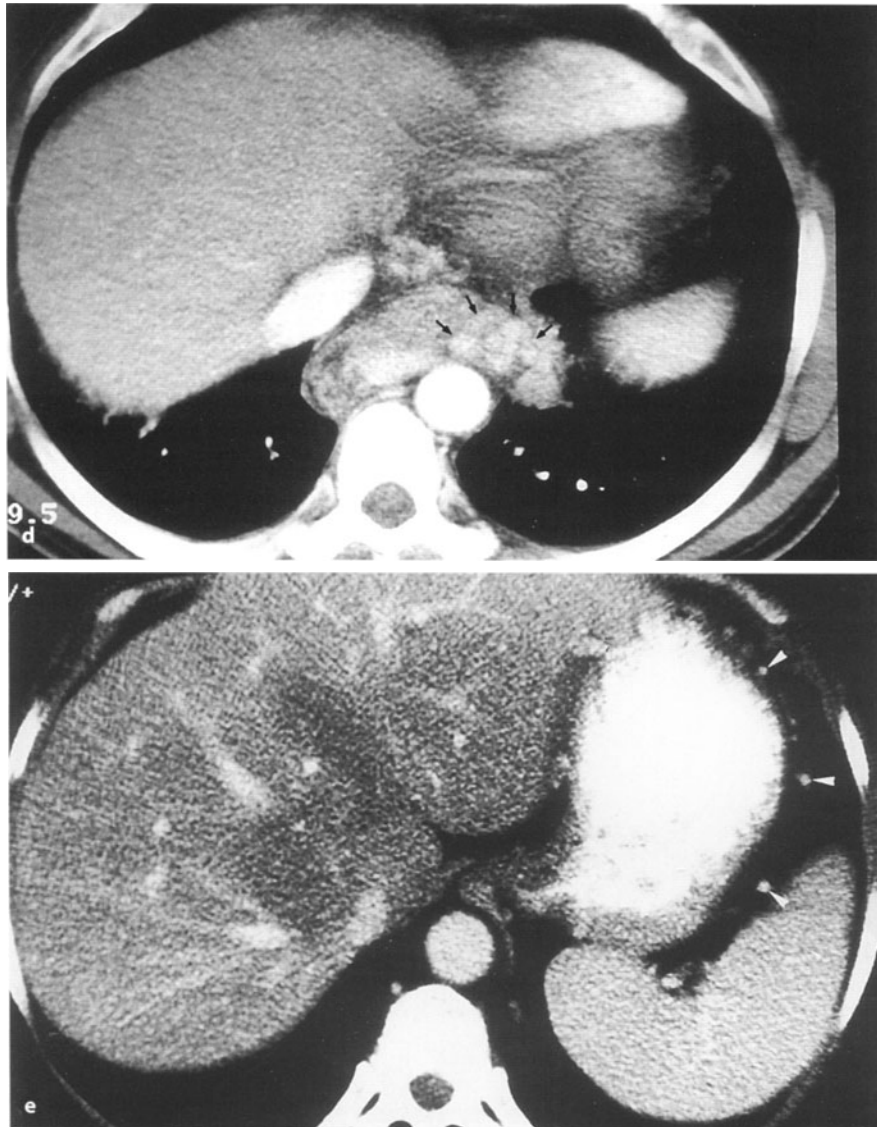


Abb. 37.5. d ausgedehnte Ösophagusvarizen (Pfeile); e perigastrale Kollateralfäße (Pfeilspitzen)

Splenektomie etc.) von entscheidender Bedeutung sein (Günther u. Thelen 1996). Bei einer vollständigen Flussumkehr in der Pfortader ist jedoch im Gegensatz zu den oben genannten computerunterstützten Methoden eine Aussage bezüglich Durchgängigkeit oder Thrombose der Pfortader nicht möglich.

Beim TIPS wird nach der Punktion der Pfortader regelmäßig eine direkte Portographie zur definitiven Planung des Eingriffs (Lage des Shunts bzw. Stents, Embolisation etwaiger Kollateralen) durchgeführt (Günther u. Thelen 1996). Zusätzlich wird auch eine blutige Messung des portalvenösen und simultan auch des zentralvenösen Druckes vorgenommen und so der portosystemische Gradient bestimmt. Bei bestehender portalvenöser Hypertension kann der Pfortaderdruck auf Werte bis zu 30 mm Hg (normal \pm 12 mm Hg) ansteigen. Das Ziel einer TIPS ist es hierbei, den portosystemi-

schen Gradienten auf Werte um und unter 10 mm Hg zu senken und auf diese Weise das Blutungsrisiko z. B. aus ösophagealen Varizen zu senken (Richter et al. 1990).

Literatur

- Applegate GR, Thaete FL, Meyers SP, Davis PL, Talagala SL, Rechts M, Wozney P, Kanal E (1993) Blood flow in the portal vein: velocity quantitation with phase-contrast MR angiography. *Radiology* 187(1):253–256
- Burcharth F, Nieblo N, Anderson B (1979) Percutaneous transhepatic portography. II: Comparison with splenoportography in portal hypertension. *AJR* 132:183–185
- Debatin JF, Zahner B, Meyenberger C, Romanowski B, Schopke W, Marincek B, Fuchs WA (1996) Azygos blood flow: phase contrast quantitation in volunteers and patients with portal hypertension pre- and postintrahepatic shunt placement. *Hepatology* 24(5):1109–1115

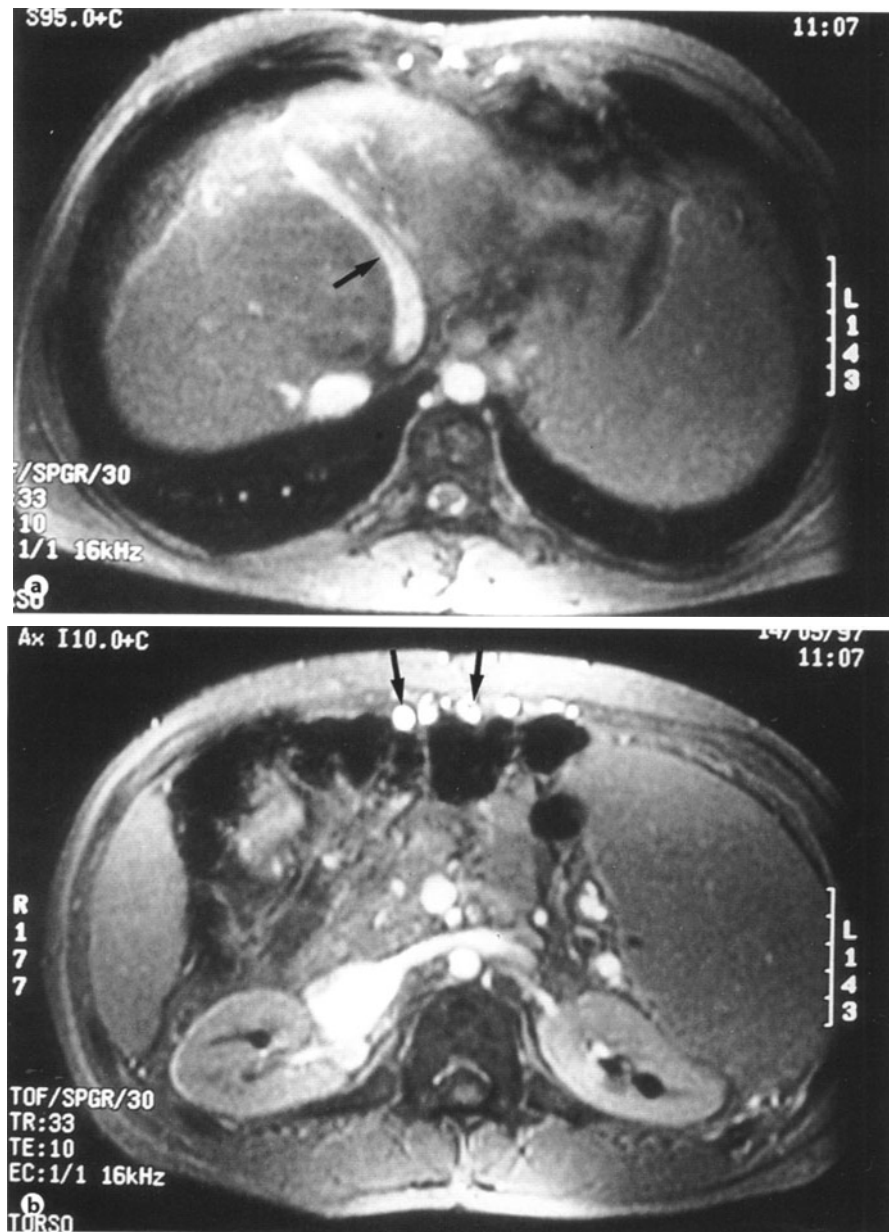


Abb. 37.6 a,b. Magnetresonanztomographie. Flusssensitive axiale „Time-of-flight-Sequenzen“. a Im Rahmen einer portalvenösen Hypertension rekanalisierte V. umbilicalis (Pfeil). b Abfluss der V. umbilicalis (gleicher Patient wie Abb. 37.6a) über mehrere tiefe Bauchwandkollateralen (Pfeile)

Gibson RN, Gibson PR, Donlan JD, Clunie DA (1989) Identification of a patent paraumbilical vein by using Doppler sonography: importance in the diagnosis of portal hypertension. *AJR* 153:513–516

Groszmann RJ (1996) The hepatic venous pressure gradient: has the time arrived for its application in clinical practice? *Hepatology* 24:739–741

Groszmann RL (1998) Nitric oxide and hemodynamic impairment. *Digestion* 59 (Suppl 2): 6–7

Günther RW, Thelen M (1996) *Interventionelle Radiologie*. 2. Aufl. Thieme, Stuttgart

Haag K, Rossle M, Ochs A, Huber M, Siegerstetter V, Olschewski M, Berger E, Lu S, Blum HE (1999) Correlation of duplex sonography findings and portal pressure in 375 patients with portal hypertension. *AJR* 172(3):631–635

Hughes LA, Hartness GG, Finn JP, Longmaid HE, Volpe J, Wheeler HG, Clouse ME (1996) Time of flight MR angiography of the portal venous system: value compared with other imaging procedures. *AJR* 166(2):375–378

Johnson CD, Ehman RL, Rakela J, Ilstrup DM (1991) MR angiography in portal hypertension: detection of varices and imaging techniques. *J Comput Assist Tomogr* 15:297–302

Kadir S (1986) *Diagnostic angiography*. Saunders, Philadelphia

Lomas DJ, Britton FD, Summerton CB, Seymour CA (1993) Duplex Doppler measurements of the portal vein in portal hypertension. *Clin Radio* 48:311–315

Martin K, Balfe D, Lee JKT (1989) Computed tomography of portal vein thrombosis: unusual appearances and pitfalls in diagnosis. *J Comput Assist Tomogr* 13:811–816

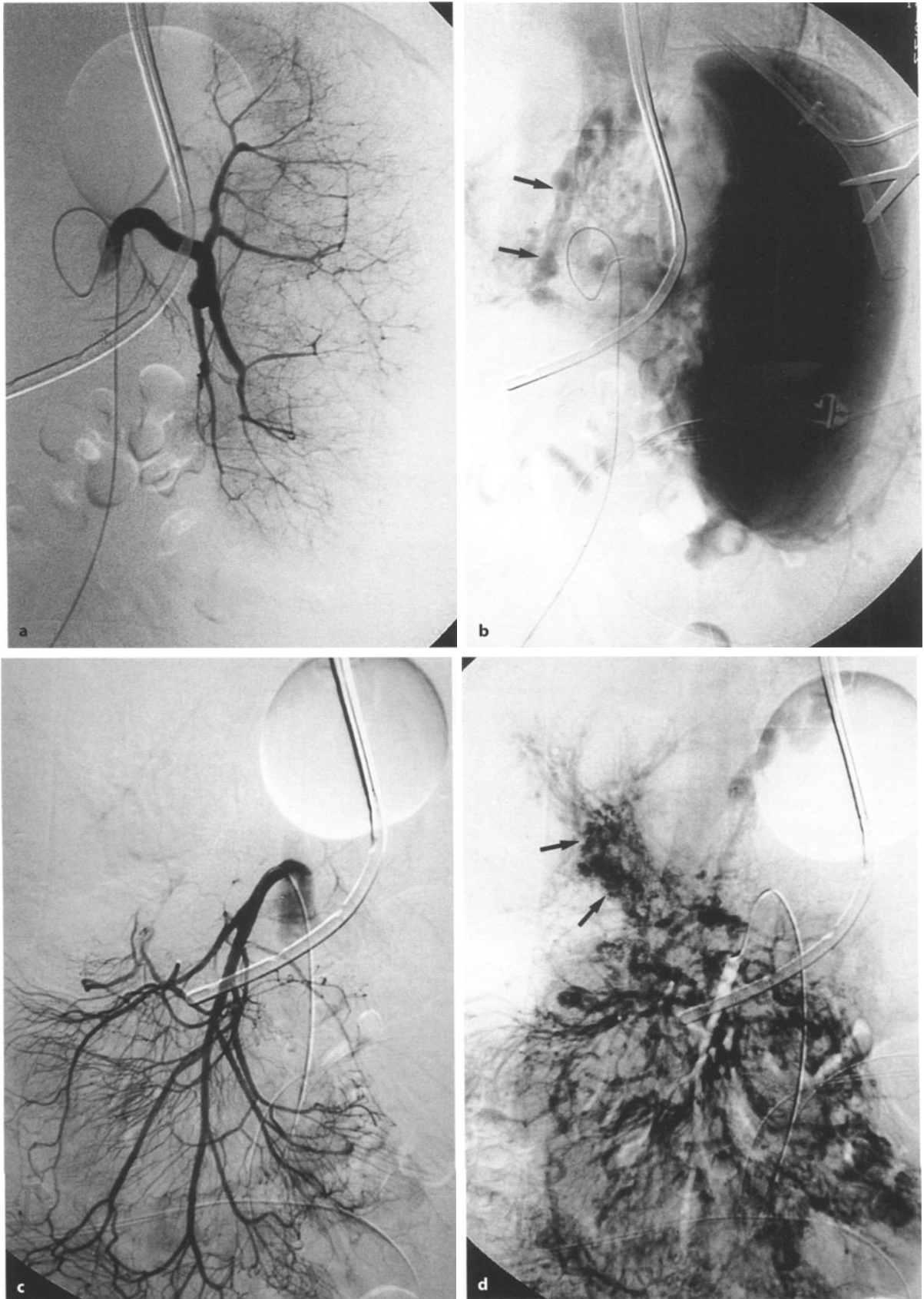


Abb. 37.7 a-d (Bildunterschrift s. S. 757)

- McCain AH, Bernardino ME, Sones PJ Jr, Berkman WA, Casarella WJ (1985) Varices from portal hypertension: correlation of CT and angiography. *Radiology* 154:63–69
- Panes J, Bordas JM, Pique JM, Garcia-Pagan JC, Feu F, Teres J, Bosch J, Rodes J (1993) Effects of propranolol on gastric mucosal perfusion in cirrhotic patients with portal hypertensive gastropathy. *Hepatology* 17:213–218
- Richter GM, Noeldge G, Palmaz JC, Roessle M (1990) The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPSS): results of a pilot study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 13:200–207
- Seitz KH (1987) Duplexsonographische Flussmessungen in der Pfortader. In: Gebel M, Majowski A, Brunkhorst R (Hrsg) *Sonographie in der Gastroenterologie*. Diagnostik, Therapie und Methoden. Springer, Berlin, S 165
- Sieber CC, Stalder GA (1993) Pathophysiologische und pharmakotherapeutische Aspekte der portalen Hypertonie. *Schw Med Wschr* 123:3–13
- Taylor CR (1992) Computed tomography in the evaluation of the portal venous system. *J Clin Gastroenterol* 14:167–172
- Tessler FN, Gehring BJ, Gomes AS et al. (1991) Diagnosis of portal vein thrombosis: value of color Doppler imaging. *AJR* 157:293–296
- Wiesner W, Kohler A, Hauser M (1997) Zystisch erweiterte intrahepatische Gallenwege, kongenitale Leberfibrose und Markschwammnieren: das Caroli-Syndrom. *Praxis* 86:1035–1037

37.2

Notfalltherapie der Blutung bei portaler Hypertension

P.-A. CLAVIEN, K. MERGENER

Bei Patienten mit Leberzirrhose und Varizen oder einer Stauungsgastritis besteht das Risiko einer schweren oberen Gastrointestinalblutung. Dieses kann durch eine Primärprophylaxe mit Betablockern vermindert werden (vgl. Kap. 37.3.1). Bei einer akuten Blutung sollten sofortige kreislaufstabilisierende Maßnahmen gleichzeitig mit einer medikamentösen Therapie, normalerweise mit der intravenösen Gabe von Octreotid, eingeleitet werden. Zur Diagnosesicherung muss eine Notfalloendoskopie durchgeführt und, bei Bestätigung der Varizenblutung, diese direkt behandelt werden. Die bevorzugte Technik hierzu ist die Varizenligatur oder die -sklerosierung. Bei Versagen der medikamentösen und endoskopischen Therapie kann die Ballontampnade vorübergehend eingesetzt werden. Nach zwei erfolglosen Behandlungsversuchen sind TIPS oder chirurgische Verfahren in Betracht zu ziehen.

Nach erfolgreicher Blutstillung mittels Varizenligatur oder Varizensklerosierung, sind bis zur Beseitigung der Varizen regelmäßige endoskopische Sitzungen indiziert. Die Therapie mit Betablockern wird auch in der Sekundärprophylaxe verwendet. Treten erneut Blutungen auf, sollte die weitere Therapie individuell ange-

passt und vor allem von der Leberfunktion abhängig gemacht werden (vgl. Abschnitt 37.3.2). Der TIPS ist bei Patienten mit einer schlechten Leberfunktion zum Verfahren der Wahl geworden, wobei das Endziel die orthotope Lebertransplantation ist. Bei gut erhaltener Leberfunktion (Child-Stadium A) kommt ein selektives Shuntverfahren (distaler splenoreneraler Shunt) in Frage, bei dem die Möglichkeit einer Lebertransplantation zu einem späteren Zeitpunkt erhalten bleibt. Beim gleichen Patientengut mit einer diffusen Mesenterialvenenthrombose ist ein Devaskularisationsverfahren indiziert.

37.2.1

Allgemeines

Die gefährlichste Komplikation der portalen Hypertension ist die schwere gastrointestinale Blutung. Patienten mit einer Blutung haben unabhängig von der Therapie eine schlechte Langzeitprognose und nur wenige überleben länger als 5 Jahre (Roberts et al. 1996). Die initiale Therapie bei Verdacht auf eine Varizenblutung entspricht der Behandlung anderer schwerer oberer Gastrointestinalblutungen und beinhaltet eine enge Überwachung und sofortige intravasale Volumensubstitution. Während der Patient auf die Endoskopie wartet, können empirische medikamentöse Behandlungsmaßnahmen angewendet werden. Als nächster Schritt muss eine Notfalloendoskopie durchgeführt werden, um die Blutungsursache und Blutungsquelle ausfindig zu machen und gleichzeitig endoskopisch zu therapieren. Kann die Varizenblutung endoskopisch nicht gestillt werden, stehen andere Behandlungsmethoden wie ein transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS) und chirurgische Shuntoperationen zur Verfügung. Diese Behandlungsmethoden spielen auch in der Intervalltherapie eine wichtige Rolle, um das Risiko einer Rezidivblutung zu minimieren (Sekundärprophylaxe). Dieses Kapitel konzentriert sich auf die Notfalltherapie der Varizenblutung und stellt kurz die Maßnahmen zur Sekundärprophylaxe dar. Chirurgische und konservative Maßnahmen zur Verhinderung einer erstmaligen Blutungs-episode bei Patienten mit bekanntem Varizenleiden (Primärprophylaxe) werden im Kap. 37.3.1 besprochen.

37.2.2

Risiko einer Blutung

Prospektive Studien haben gezeigt, dass 35–80% der Patienten mit Leberzirrhose Ösophagusvarizen entwi-

◀

Abb. 37.7. a,b Indirekte Splenoportographie (a arterielle Phase, b venöse Phase) mit Darstellung einer massiv vergrößerten Milz und einem Kollateralabfluss über die V. coronaria ventriculi (Pfeile in b) zur kleinen Magenkurvatur (vgl. Abb. 37.5b). c,d Indirekte Mesenterikopographie (c arterielle Phase, d venöse Phase) mit Abfluss über multiple pericholedochale Geflechte im Sinne der „kavernösen Transformation“ der Pfortader (Pfeile in d) bei chronischer Pfortaderthrombose (vgl. Abb. 37.3a,b)

ckeln und dass von diesen 25–40 % eine oder mehrere Blutungen erleiden (Terblanche et al. 1989). Der Entstehungsmechanismus der Varizenblutungen ist nicht vollständig geklärt, aber mit größter Wahrscheinlichkeit multifaktoriell bedingt (De Franchis et al. 1992; vgl. Kap. 37.1). Der Pfortaderdruck ist Schwankungen unterworfen; Höchstwerte findet man in der Nacht, ebenfalls steigt der Druck postprandial, beim Husten und nach körperlicher Tätigkeit. Zusammen mit lokalen Gefäßwandfaktoren könnten diese Schwankungen zu einer Druckwelle beitragen, die zur Varizenruptur führt (Garcia-Tsao et al. 1985). Eine Varizenblutung ist unwahrscheinlich, wenn der portalvenöse Druckgradient (Druckdifferenz zwischen V. portae und V. cava inferior) weniger als 12 mmHg beträgt (Lebrec et al. 1980; Randoh et al. 1994). Obwohl die Messung des Druckgradienten in der Klinik nicht routinemäßig durchgeführt wird, liefert seine Verlaufsbeobachtung die Basis für zahlreiche Therapien zur Bekämpfung der Blutungen.

In einer viel zitierten, multivariaten Untersuchung von 321 Patienten mit Leberzirrhose und nachgewiesenen Ösophagusvarizen ohne Blutungsereignis konnten drei Determinanten des Blutungsrisikos festgestellt werden: die Größe der Varizen, das Vorhandensein oder Fehlen von Wandveränderungen wie roten Striemen oder kirschroten Flecken („cherry red spots“) und der Schweregrad der Leberfunktionsstörung gemäß der Klassifikation nach Child (North Italian Endoscopy Club 1988).

Risikofaktoren der Varizenblutung

- Große Ösophagusvarizen
- Endoskopische Erscheinung
 - Rote Striemen
 - Kirschrote Flecken
- Child-C-Klassifikation
- Portosystemischer venöser Gradient > 12 mm Hg

37.2.3

Verlauf der Varizenblutung

Eine klassische Studie von Graham und Smith über den Verlauf der Varizenblutung zeigte, dass ein Drittel der Patienten nach einer Erstblutung während der Hospitalisation starben, bei einem weiteren Drittel trat innerhalb von 6 Wochen eine Rezidivblutung auf und ein Drittel überlebte ein Jahr oder länger (Graham et al. 1981). Graffeo et al. sind der Auffassung, dass die Child-Klassifikation (vgl. Abschnitt 37.3.2) der wichtigste prognostische Faktor für das Langzeitüberleben nach einer Ösophagusvarizenblutung ist (Graffeo et al. 1994): Patienten im Stadium Child C zeigen eine mittlere Überlebensrate von 2–8 Monaten. Im Vergleich dazu zeigen Patienten im Stadium Child A oder B eine

mittlere Überlebensrate von 12–54 Monaten. Wegen der hohen Letalität der Varizenblutung müssen Patienten mit Lebererkrankung und oberer Gastrointestinalblutung so schnell wie möglich durch ein interdisziplinäres Team, das sich aus Chirurgen, Gastroenterologen und interventionell tätigen Radiologen zusammensetzt, beurteilt und behandelt werden.

37.2.4

Initiale Behandlung von Patienten mit Varizenblutung

Wie bei jedem anderen Patienten mit massiver oberer Gastrointestinalblutung steht beim Verdacht auf eine Varizenblutung die Kreislaufstabilisierung an erster Stelle. Der Patient sollte zur strengen Überwachung auf einer Intensivstation hospitalisiert werden, um endoskopiebedingte Komplikationen oder Blutungskomplikationen, wie Aspiration, Kreislaufschock, Herzrhythmusstörungen und Mortalitätsrisiko, zu minimieren. Zwei großlumige periphere intravenöse Leitungen (18 Gauge oder größer) sollten angelegt werden. Die Volumensubstitution mit kristalloiden Lösungen sollte sofort begonnen und Erythrozytenkonzentrate sollten so schnell wie möglich transfundiert werden, um den Hämatokrit auf 30 % oder höher zu halten. Eine unzureichende Kreislaufstabilisierung vor der Endoskopie ist eine wichtige Ursache der Morbidität und Mortalität, die mit einer endoskopischen Untersuchung dieser Patientengruppe im Zusammenhang steht (Jutabha u. Jensen 1996). Eine übermäßige Transfusion muss jedoch vermieden werden, denn sie kann einen bestehenden Aszites verschlimmern, die mechanische Beatmung verschlechtern sowie den Pfortaderdruck steigern und so das Risiko einer Rezidivblutung erhöhen. Mit der Blutentnahme soll ein großes Blutbild und die Bestimmung des Kreatinins, der Harnsäure, des Kalziums, der Prothrombinzeit (Quick) und der partiellen Thromboplastinzeit (PTT) angefordert werden.

Die meisten Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung leiden an einer mehr oder weniger ausgeprägten Koagulopathie (wie z. B. eine verlängerte Prothrombinzeit) und an einer Thrombozytopenie, die durch die verminderte Lebersynthesefunktion und den Hypersplenismus zustande kommen. Es sollte versucht werden, diese vorbestehende Koagulopathie mit FFP-Gaben („fresh frozen plasma“) und subkutanen Vitamin-K-Injektionen zu korrigieren oder zu verbessern, obwohl Letzteres keine sofortige Wirkung zeigt. Bei Thrombozythenzahlen unter 50 000/mm³ und Vorliegen einer aktiven Blutung oder wenn eine therapeutische Endoskopie geplant ist, ist die Transfusion von Thrombozyten indiziert. Mit diesen Maßnahmen kann die Blutung bei manchen Patienten vermindert oder sogar zum Stillstand gebracht werden; bei einigen Patienten jedoch sind aufgrund einer niedriggradigen

DIC (disseminierte intravasale Koagulopathie) und aufgrund des Hypersplenismus die Blutungsparameter kaum verändert. Eine weitere zeitgewinnende Maßnahme ist die medikamentöse Behandlung mit Somatostatin, Octreotid oder Vasopressin, die eine Verminderung oder Blutstillung bewirken (s. nachfolgend).

Heute wird bei Patienten, bei denen eine Varizenblutung vermutet wird, mit einer Octreotid-Therapie begonnen, noch während sie auf die Endoskopie warten. Patienten mit einer schweren, anhaltenden Blutung oder Patienten, die agitiert oder somnolent sind, sollten möglichst schnell zum Schutz der Luftwege intubiert werden.

37.2.5

Diagnostik

Die Endoskopie spielt bei der Evaluation und Behandlung der Varizenblutung die zentrale Rolle. Sind im Rahmen der Wiederbelebung erste Zeichen einer Kreislaufstabilisierung vorhanden, sollte die endoskopische Untersuchung unverzüglich durchgeführt werden. Eine massive Blutung kann manchmal die Untersuchung unmöglich machen; in diesem Fall kann nach vorübergehender Ballontamponade und Ausschöpfung der medikamentösen Therapie die Endoskopie erneut versucht werden. Gelegentlich muss eine Magenspülung via großlumige, nasogastrische Sonden durchgeführt werden, um bei der endoskopischen Untersuchung nicht durch gesammeltes Blut und Koagel behindert zu werden.

Obere Gastrointestinalblutungen bei Patienten mit Leberzirrhose können nach ihrer Blutungsquelle in Varizen- und nichtvariköse Blutungen unterteilt werden (s. Übersicht). Ungefähr 30 % der Patienten mit Leberzirrhose und einer oberen Gastrointestinalblutung weisen keine Ösophagusvarizen auf (Terblanche et al. 1989). Von den 70 % der Patienten mit Ösophagusvarizen zeigen nur ein Drittel endoskopisch eine aktive Blutung aus den Varizen. Bei einem weiteren Drittel hat die Blutung vor der endoskopischen Untersuchung sistiert und beim letzten Drittel rührt die Blutung von einer anderen Quelle her (Terblanche et al. 1989). Weitere Blutungsquellen, die im Zusammenhang mit einer portalen Hypertension auftreten, sind Varizen des Magens und des Duodenums (Lebec u. Benhamou 1985) oder im Rahmen einer Stauungsgastritis (Trevino et al. 1996).

Ursachen, die nicht im Zusammenhang mit einer portalen Hypertension stehen wie das Mallory-Weiss-Syndrom, die peptische Ulkuskrankheit und obere gastrointestinale Tumoren, müssen ebenfalls in Betracht gezogen werden. Für eine geeignete Verfahrenswahl ist deshalb eine sorgfältige endoskopisch gestellte Diagnose unerlässlich.

Ursachen der schweren oberen Gastrointestinalblutung beim zirrhotischen Patienten

- Varikös
 - Ösophagusvarizen
 - Magenvarizen
 - Ektope Varizen (duodenal, anorektal)
- Nichtvarikös
 - Portale hypertensive Gastropathie: Mallory-Weiss-Syndrom
 - Peptisches Ulkus
 - Erosionen (ösophageal, gastrisch, duodenal): Ulkus nach Sklerotherapie
 - Hämobilie
 - Tumor
 - Dieulafoy-Syndrom (gastrisches submuköses Aneurysma)
 - Angiome

37.2.6

Therapie

Geschichtliches

Rikkers schrieb ausführlich über die Geschichte der Therapie bei portaler Hypertension und Varizenblutung (Rikkers 1997; Tabelle 37.2). Der portokavale End-zu-Seit-Shunt wurde zum ersten Mal von Eck 1877 beschrieben. In den 40er Jahren führten Blakemore, Lord und Whipple den portokavalen und splenorenenalen Shunt in die Klinik ein. Warren und seine Kollegen entwickelten 1967 das Konzept der selektiven portalen Dekompression (distaler splenorenenaler Shunt), mit dem Versuch, das Auftreten der mit den portokavalen Shunts assoziierten Enzephalopathie zu vermindern. Die endoskopische Varizensklerosierung wurde schon 1930 beschrieben, die Verbreitung dieser Therapieform musste jedoch die Entwicklung des flexiblen Endoskopes in den 60er und 70er Jahren abwarten. Die medikamentöse Therapie der akuten Blutung wurde 1956 eingeführt, ihre Anwendung in der Langzeitprävention nach einer erstmaligen oder rezidivierenden Blutung ist jedoch neu. Schlussendlich wurde in den späten 60er Jahren der TIPS zum ersten Mal an Tieren beschrieben und wird heutzutage routinemäßig als zusätzliche Therapiemaßnahme bei Patienten mit einer Varizenblutung eingesetzt.

Therapie der akuten Blutung

In den vergangenen zehn Jahren wurden die verschiedenen Therapiemodalitäten und ihre Wirksamkeit in Bezug aufeinander in einer Vielzahl von klinischen Studien untersucht, um den Patienten mit einer akuten Varizenblutung ein auf Daten beruhendes Behandlungskonzept zu bieten. Die endoskopische Sklerosierungstherapie und die etwas neuere Ligierung haben sich zur Grundlage der Therapie der akuten Varizenblutung entwickelt, da sie bei 90 % der Patienten die Blutung

Tabelle 37.2. Therapie der portalen Hypertension: Geschichtliches

Jahr	Autor	Beitrag
1877	Eck	Portakavaler Shunt (beim Hund)
1893	Pavlov	Enzephalopathie (beim Hund)
1903	Vidal	Klinischer portakavaler Shunt (Aszites)
1930	Westphal	Ballontamponade
1939	Crafoord u. Frenckner	Endoskopische Sklerotherapie
1945	Blakemore, Lord u. Whipple	Klinische portakavale und spleno-renale Shunts
1950	Sengstaken u. Blakemore	Ballontamponade
1956	Kehne	Vasopressin
1967	Warren, Zepp u. Fomon	Distaler splenorener Shunt
1967	Starzl	Erste erfolgreiche Lebertransplantation
1968	Inokuchi	Venokavaler Shunt (über V. gastrica sinistra)
1969	Rosch	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS) bei Tieren
1973	Johnson u. Rodgers	Wiedereinführung der endoskopischen Sklerotherapie
1973	Sugiura u. Futagawa	Extensive ösophago-gastrische Devaskularisierung
1980	Calne	Cyclosporin in der Transplantation
1981	Lebrec	Propranolol für die Blutung
1983	Colapinto	TIPS beim Menschen
1989	Stiegmann	Endoskopische Gummibandligatur von Ösophagusvarizen (nach Rikkers 1997)

kontrollieren können. Die medikamentöse Therapie, die Ballontamponade, der TIPS und chirurgische Verfahren spielen eine wichtige Rolle für Patienten, die die endoskopische Therapie nicht tolerieren oder bei denen sie versagt hat.

Medikamentöse Therapie

■ **Vasopressin/Nitroglycerin.** Vasopressin erwies sich als erstes Medikament wertvoll, indem es eine Varizenblutung vermindern konnte. Es bewirkt eine Vasokonstriktion im Splanchnikusbereich und senkt dadurch den portalvenösen Blutfluss und den Pfortaderdruck. Die Anwendung von Vasopressin ist durch seine diffuse vasokonstriktorische Wirkung, die mit dem Risiko einer kardialen, gastrointestinalen oder peripheren Is-

chämie einhergeht, eingeschränkt. Ebenfalls können Bradykardien auftreten. Eine gleichzeitige Verabreichung von Nitroglycerin (mittels intravenöser Infusion oder in Form eines Hautpflasters) erlaubt eine sichere Anwendung höherer Vasopressindosen. Ungefähr die Hälfte der Varizenblutungen können mit diesen Medikamenten kontrolliert werden (Gimson et al. 1986; Tsai et al. 1986). Die normale Dosierung des Vasopressins beträgt 0,1–0,8 UI/min über eine Dauerinfusion mit oder ohne einem initialen Bolus von 20 UI über die Dauer von 10 min. Nitroglycerin sollte in einer Dosierung von 40 µg/min gegeben werden. Sie wird um 40 µg/min alle 15 min erhöht, wenn der systolische Blutdruck über 100 mm Hg liegt (maximale Infusionsrate: 400 µg/min). Blutdruckmessung und EKG-Überwachung sind notwendig, was die Anwendung dieser Medikamente etwas beschwerlich macht. Mit dem Aufkommen der Somatostatin- und Octreotid-Therapie ist der Gebrauch von Vasopressin/Nitroglycerin zur Therapie zweiter Wahl geworden und wird nur noch bei Patienten, die die neueren Medikamente nicht tolerieren, angewendet.

■ **Somatostatin/Octreotid.** Somatostatin ist ein aus 14 Aminosäuren bestehendes Peptid, das die Durchblutung des Splanchnikusgebietes vermindert und dadurch den Pfortaderdruck und den Blutfluss der Umgehungskreisläufe senkt. Octreotid ist ein synthetisches Somatostatin-Analogon mit deutlich längerer Halbwertszeit (1–2 h vs. 1–2 min). Somatostatin wird typischerweise in einer Dauerinfusion mit 250 µg/h und Octreotid in einer Dosis von 50 µg/h verabreicht. Obwohl Octreotid auch subkutan verabreicht werden kann, ist diese Applikationsart bei Patienten mit Varizenblutung nicht genügend sicher, weil sie nicht in kontrollierten Studien geprüft worden ist.

Von zwei randomisierten Studien, die die Wirkung von Somatostatin mit der eines Placebos verglichen, war das Somatostatin nur in einer Studie bezüglich Blutstillung und Bedarf an Bluttransfusionen dem Placebo überlegen (Burroughs et al. 1990). Viele prospektive Untersuchungen haben die Wirksamkeit von Somatostatin mit derjenigen von Vasopressin verglichen. Die Metaanalyse dieser Studien zeigte, dass Somatostatin zur Stillung einer akuten Blutung besser als Vasopressin ist (Rodríguez-Perez et al. 1992; Tabelle 37.3). Sung und Kollegen verglichen bei 100 Patienten mit endoskopisch diagnostizierter Varizenblutung die Octreotid-Therapie mit der endoskopischen Sklerosierung (Sung et al. 1993). Insgesamt war die Fähigkeit zur Blutstillung, die Mortalitätsrate in den ersten 48 h und nach 30 Tagen bei beiden Gruppen vergleichbar. Unter der Therapie mit Octreotid traten keine schwereren Komplikationen auf. Die Octreotid-Therapie kann ohne spezielle Kreislaufüberwachung angewandt werden und ist bei Patienten mit einem vorbestehenden Herz-

Tabelle 37.3. Metaanalyse prospektiver randomisierter Studien von Somatostatin vs. Vasopressin. (Nach Rodrigues-Perez u. Groszmann 1992)

	Somatostatin	Vasopressin
Blutungskontrolle [%]	72	44
Schwere Nebenwirkungen [%]	3	18

leiden nicht kontraindiziert. Sobald sich die Blutung stabilisiert hat, können die meisten Patienten auf einer normalen Station weiterbetreut werden. Aufgrund der relativ einfachen Anwendung ist Octreotid zum meistgebrauchten Medikament bei der Therapie von vermuteten oder nachgewiesenen akuten Varizenblutungen geworden.

Ballontamponade

Die Kompression von blutenden Ösophagusvarizen mittels einer Ballontamponade gibt es seit Jahrzehnten. Die nasogastrischen Sonden unterscheiden sich in der Anzahl vorhandener Lumina und Ballone (Abb. 37.8; Tabelle 37.4). Die im Magen oder Ösophagus befindlichen Lumina werden zum Absaugen des entsprechenden Inhaltes gebraucht und die Ballone komprimieren die Varizen in diesem Abschnitt. Um die Luftwege zu schützen und die Aspiration von Magensaft zu verhindern, sollten die Patienten zuvor intubiert werden. Nach Einführen der Sonde via Mund in den Magen wird der Magenballon aufgeblasen und der Schlauch so weit zurückgezogen, bis der Ballon im gastroösophagealen Übergang zu liegen kommt. Dann wird die Sonde am Mund fixiert. Zur Kontrolle der Sondenlage wird ein Röntgenbild des Thorax angefertigt. Falls die Blu-

Tabelle 37.4. Typen nasogastrischer Sonden für variköse Ballontamponade

Sondentyp	Lumen	Ballon
Linton	Gastrisch, ösophageal	Ballon
Sengstaken-Blakemore	Nur gastrisch	Gastrisch, ösophageal
Minnesota	Gastrisch, ösophageal	Gastrisch, ösophageal

tung noch nicht zum Stillstand kommt, kann der Ballon im Ösophagus auf 25–40 mm Hg aufgeblasen und mit kontinuierlicher Druckmessung überwacht werden. Der Ösophagusballon soll nicht länger als 12 h belassen werden, da das Risiko von Drucknekrosen besteht. Bei ungefähr 90% der Patienten kann mit der Ballontamponade eine Blutstillung erreicht werden, bei den meisten Patienten jedoch beginnt die Blutung nach Entfernung des Ballons wieder (Panes et al. 1988). Außerdem können durch eine Ballontamponade schwerwiegende Komplikationen auftreten, wenn sie von unerfahrenem Personal angewendet wird.

Komplikationen der Ballontamponade bei Varizenblutung. (Nach Stein u. Korula 1995)

- Inkorrektes Legen der Sonde
 - Ösophagusruptur oder -Perforation
 - Asphyxie
- Verlängertes Belassen der Sonde (mit oder ohne Zug)
 - Gastroösophageale Ulzeration
 - Aspirationspneumonie
 - Ösophagusperforation
 - Periösophageale Entzündung oder Abszess
- Fixierung der Sonde
 - Drucknekrose der Ala nasi, Stirn und Kinn

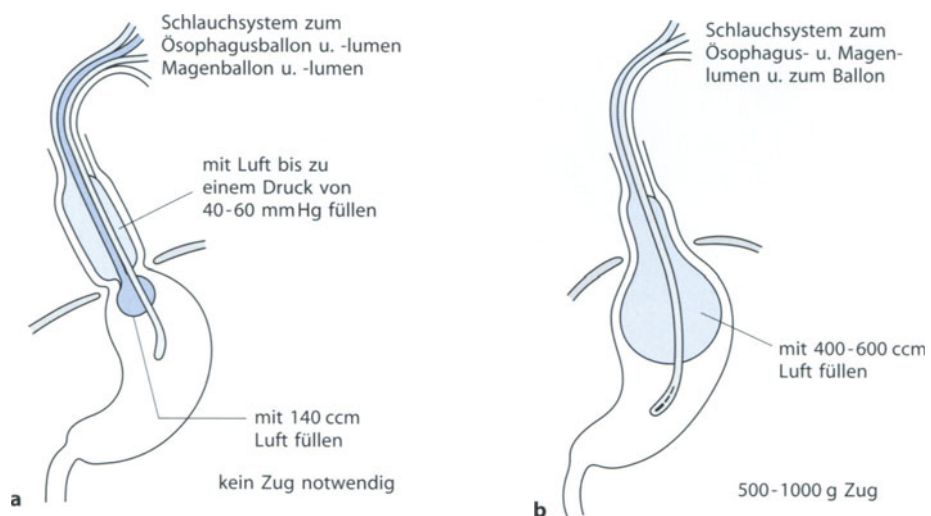


Abb. 37.8 a, b. Sengstaken-Blakemore- und Linton-Nachlass-Sonden

Correia und Kollegen (1984) zeigten, dass die Ballontamponade keine Vorteile gegenüber der intravenösen Vasopressin-Therapie besitzt. Eine andere prospektive randomisierte kontrollierte Studie stellte fest, dass bezüglich Beherrschung der akuten Blutung und bezüglich Überlebensrate die Ballontamponade der notfallmäßigen endoskopischen Sklerosierung unterlegen ist (Paquet et al. 1985). Die Ballontamponade ist also zur Therapie zweiter Wahl geworden, bleibt aber immer noch von Nutzen z. B. als kurzfristige Maßnahme bei Versagen der medikamentösen Therapie, wenn eine Ligierung oder endoskopische Sklerosierung nicht zur Verfügung stehen oder wenn eine kurzfristige Blutstillung notwendig ist, bis weitere, definitive Therapiemöglichkeiten angewendet werden können.

Endoskopische Therapie

■ **Sklerosierungstherapie.** Die endoskopische Therapie kann im Rahmen der diagnostischen Endoskopie durchgeführt werden und weist eine hohe Effizienz in der Blutstillung auf. Über Jahre war die endoskopische Sklerosierungstherapie mit Natriumtetracyclulsulphat, Polidocanol oder Ethanolamin die Therapie der Wahl (Abb. 37.9). In einer oft zitierten prospektiven Studie zeigten Terblanche et al., dass 70% der akuten Blutungen durch die endoskopische Sklerosierung in nur einer Sitzung, insgesamt 90% mit einer zweiten Sitzung beherrscht werden konnten. Letztlich konnten 95% der Blutungen mit dieser Technik gestoppt werden (Terblanche et al. 1981). Diese Zahlen sind signifikant

besser als die Kontrolldaten von 50%, die für die Pharmakotherapie oder die Ballontamponade berichtet werden. Insgesamt existieren 6 größere prospektiv randomisierte Studien, die die Sklerosierungstherapie mit der medikamentösen Standardtherapie bei der akuten Varizenblutung vergleichen. Die kumulativen Resultate dieser Studien zeigten, dass die Sklerosierungstherapie der medikamentösen Standardtherapie in Bezug auf die Stillung einer akuten Blutung und in Bezug auf die frühzeitige Blutungsrezidivrate überlegen ist. Nur eine Studie jedoch fand eine signifikante Verbesserung der Frühmortalität nach Sklerotherapie. Es scheint, dass die endoskopische Varizensklerosierung zur Beherrschung einer akuten Blutung und zur Verminderung der Rezidivblutung von großem Wert ist, dass sie jedoch nur eine geringfügige Auswirkung auf die Überlebensrate hat. Dies könnte mit der Heterogenität der untersuchten Patientenpopulationen oder mit dem Schweregrad der vorbestehenden Lebererkrankung zusammenhängen. Die Sklerosierungstherapie ist mit einer beträchtlichen Komplikationsrate verbunden (s. Übersicht).

Praktisch 90% der Patienten entwickeln nach einer Sklerosierungstherapie oberflächliche Ösophagusulzera und bei 10–30% treten schwerwiegende Komplikationen auf (Matloff 1992). Dies sind hauptsächlich Blutungen aus einem tiefen Ulkus, die Ösophagusstenose, -perforation und Mediastinitis. Die Sterblichkeit, die direkt mit dem Eingriff in Zusammenhang steht, reicht von 0,5–2% (Matloff 1992).

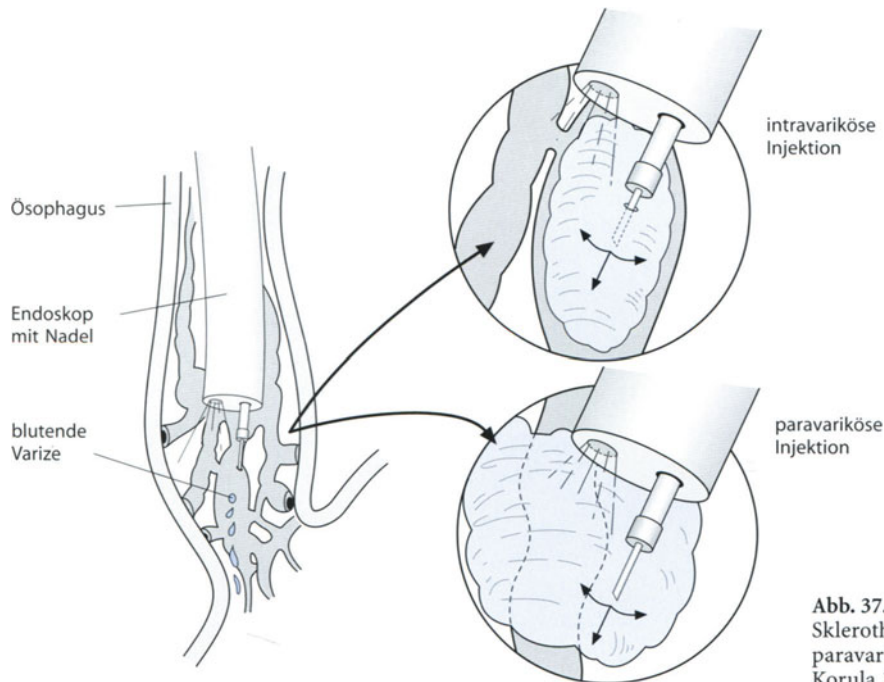


Abb. 37.9. Technik der endoskopischen Sklerotherapie mit intravariköser und paravariköser Injektion. (Aus Stein u. Korula 1995)

Komplikationen der endoskopischen Sklerotherapie bei Varizenblutung. (Nach Stein u. Korula 1995)

- Ösophageal
 - Ulzeration
 - Strikturen
 - Ösophagitis
 - Periösophageale Inflammation oder Abszess
 - Pseudotumor (Hämatom)
- Extraösophageal (selten)
 - Mediastinitis¹
 - Aspirationspneumonie
 - ARDS
 - Pleuraerguss²
 - Chylothorax
 - Paraplegie
 - Bakteriämie (Streptokokken, Staphylokokken, Serratia)
 - Entfernter Abszess (z. B. Gehirn)
 - Portale oder mesenterische Venenthrombose (nicht erwiesen)
- Andere
 - Brustschmerz
 - Odynophagie
 - Fieber (selten)

1 Wird üblicherweise von Perforation und periösophagealer Inflammation begleitet.

2 Abhängig vom Gebrauch von Natrium-Morrhuat.

■ **Endoskopische Gummibandligatur.** Die endoskopische Bandligatur wurde Mitte der 80er Jahre von Stiegmann entwickelt (Stiegmann et al. 1989). Sie ist mit der Technik bei der Hämorrhoidenligatur vergleichbar, indem man den Varixknoten mit dem Endoskopieinstrument fasst und einen Gummiring an der Basis der Vene platziert (Abb. 37.10). Bei der ursprünglichen Technik musste das Endoskop nach jeder Ligatur zurückgezogen und neu geladen werden. Heute sind Instrumente mit mehrfacher Gummibandladung verfügbar, was die Zeit der Behandlung bei mehreren Varizen enorm verkürzt und die Platzierung einer Schutzhülse („overtube“) vor dem Eingriff überflüssig macht. Mit diesem Verfahren kann in etwa 90 % der Fälle eine Blutstillung erreicht werden und die Rezidivblutungsrate beträgt 30 % (Gimson et al. 1993; Abb. 37.11). Die Metaanalyse von 7 randomisierten Studien (Laine u. Cook 1995) stellte beim Vergleich der endoskopischen Varizenkleosierung mit der Gummibandligatur zur Behandlung einer akuten Ösophagusvarizenblutung fest, dass die Ligatur der Sklerosierungstherapie aufgrund der geringeren Rezidivblutungsrate („odds ratio“ 0,52) und einer geringeren Mortalität und Komplikationsrate

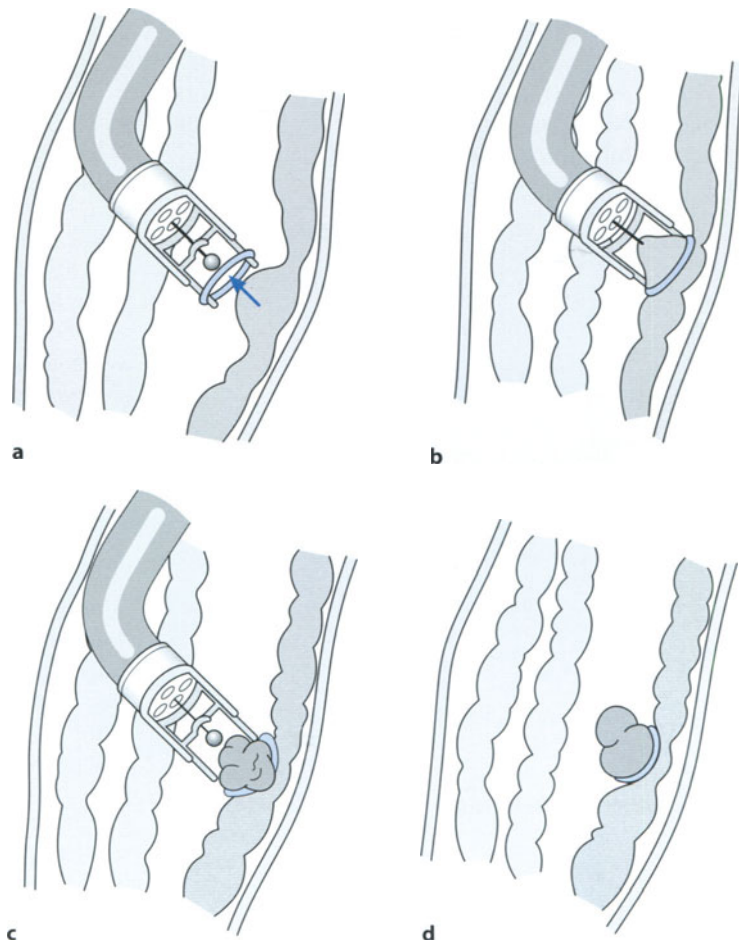


Abb. 37.10 a–d. Technik der endoskopischen Varizenbandligatur. a Das Endoskop mit der Bandingvorrichtung liegt über einer Varize; b Sog zum Anziehen der Varize in den Zylinder der Bandingvorrichtung; c der Führungsdraht wird gezogen, der O-Ring über der Varize losgelassen; d die „strangulierte“ Varize. (Aus Baillie 1997)

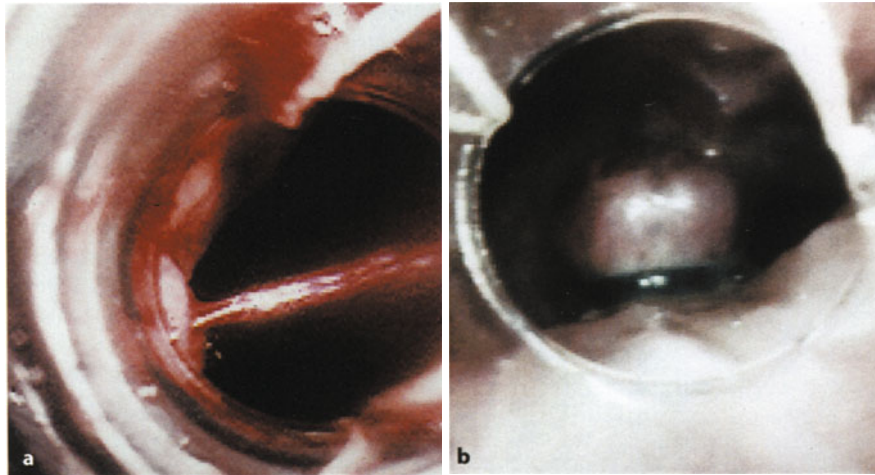


Abb. 37.11 a,b. Endoskopische Gummibandligatur bei der akuten Varizenblutung. **a** Endoskopischer Aspekt einer akuten Varizenhämorrhagie im distalen Ösophagus; **b** strangulierte Varize nach erfolgreicher Gummibandligatur

überlegen ist („odds ratio“ 0,67). Außerdem sind bei der Ligatur weniger Sitzungen als bei der Sklerosierungstherapie notwendig, um die Varizen zu eliminieren (Laine u. Cook 1995). Kliniken, die Erfahrung im Umgang mit der Bandligatur haben, bevorzugen heute dieses Verfahren.

In weniger als 10 % der Patienten ist die endoskopische Therapie bei der Behandlung einer akuten Varizenblutung erfolglos, wobei erst zwei erfolglose Sitzungen als „Versagen“ gelten. In diesen Fällen muss ein TIPS, eine Notfallshuntoperation oder die Lebertransplantation in Betracht gezogen werden.

Indikationen für interventionelle radiologische oder chirurgische Therapie (inkl. TIPS, chirurgische Shunts, Devaskularisierung oder Lebertransplantation)

- Versagen endoskopischer oder pharmakologischer Therapie
 - Unkontrollierbare akute Blutungen
 - Rezidivierende Blutungen
 - Persistierende Blutung gastrischer oder ektopischer Varizen
 - Persistierende Blutung aus portaler hypertensiver Gastropathie
- Komplikationen der endoskopischen Therapie
 - Unkontrollierbare Blutung bei Sklerotherapie/Ulkusbanding
 - Schwere Komplikationen nach endoskopischer Therapie (z. B. Striktur, Perforation)
- Endoskopische Therapie nicht durchführbar
 - Schlechte Patientencompliance
 - Abgelegener Patientenwohntort

Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS)

TIPS war eine der viel versprechendsten Entwicklungen der vergangenen 10 Jahre zur Immediatbehandlung einer akuten Varizenblutung (vgl. Kap. 37.1 und

37.3). Diese interventionell-radiologische Technik besteht aus einem expandierenden Metallgitterstent, der angiographisch über einen Ast der V. hepatica durch das Leberparenchym in einen Ast der Pfortader platziert wird (Abb. 37.12). Das Ziel des TIPS ist eine portale Dekompression mit einem portalen Venendruckgradienten unter 12 mmHg. In umfangreichen Untersuchungen, die oft Patienten mit oder ohne aktive Blutung einschließen, liegen die Erfolgsziffern des TIPS bei über 90%. Dieses Verfahren ist jedoch technisch anspruchsvoll und sollte nur durch einen interventionell erfahrenen Radiologen durchgeführt werden. Hinzu kommt, dass die Erfahrung mit dieser Technik bei akut blutenden Patienten beschränkt bleibt. Eine Auswertung der notfallmäßig durchgeführten TIPS zeigte eine Krankenhausmortalität von 56% und eine unzureichende Blutstillung bei 26% der Patienten (Helton et al. 1993). Rezidivierende Blutungsepisoden kommen normalerweise aufgrund einer Shuntstenose oder eines Shuntverschlusses zustande, die bei nahezu 50% der Patienten innerhalb eines Jahres auftreten (Dohrenwend et al. 1994). Oft kann diese Komplikation durch wiederholte angiographische Interventionen beseitigt werden. Die hepatische Enzephalopathie tritt bei einem TIPS in 15–25% der Fälle auf, ist jedoch nur in 3–5% der Patienten schwerwiegend. Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für eine hepatischen Enzephalopathie in Zusammenhang gebracht werden, sind das zunehmende Alter, das Stadium C nach Child, der eher hepatopetale statt stagnierende oder hepatofugale Blutfluss in der Leber und die Verwendung von Shunts mit großem Durchmesser. Der größte Nutzen des TIPS besteht in der Funktion als Überbrückungstherapie bis zur Lebertransplantation bei Patienten, bei denen die endoskopische Therapie erfolglos war. Ein zusätzlicher Vorteil bei diesen Patienten ist, dass der tiefere Pfortaderdruck die Transplantationsoperation erleichtern könnte und dass der Shunt gleichzeitig mit der Leber-

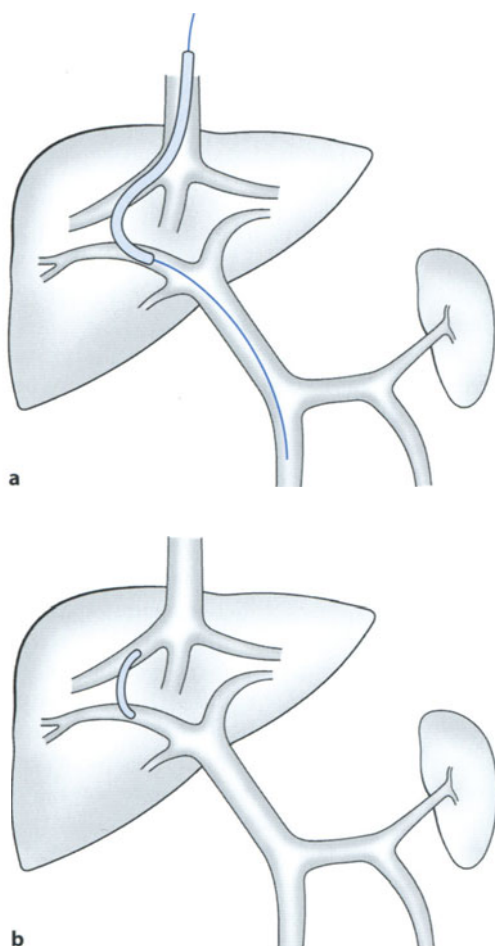


Abb. 37.12 a,b. Prinzip der transjugulären portosystemischen Shuntanlage. Instrumentierung nach Punktion der rechten V. jugularis interna unter Durchleuchtungskontrolle. Zwischen der rechten oder der mittleren Lebervene werden ein ca. 3–4 cm langer Parenchymkanal bis in den rechten, intrahepatischen Pfortaderast punktiert (a), dilatiert und schließlich ein 8–10 mm dicker Wallstent platziert (b)

exzision entfernt wird. Patienten mit einer fortgeschrittenen Lebererkrankung (Child-Stadium C) sind, auch wenn sie keine Kandidaten für eine Lebertransplantation sind, mit einem TIPS besser behandelt als mit einer Shuntoperation, falls weniger invasive Verfahren in der Blutstillung erfolgreich gewesen sind.

Notfalloperationen

Die operative Therapie bei Varizenblutung beinhaltet verschiedene Arten von Shuntoperationen, die ösophageale Transsektion und Devaskularisation und die orthotope Lebertransplantation (OLT). Mit der Entwicklung von weniger invasiven Verfahren, die wir oben besprochen haben, ist die Anwendung der Notfalloperationen drastisch gesunken. Die meisten Spezialisten wenden ein chirurgisches Vorgehen nur noch bei einer

Minderheit von Patienten an, bei denen trotz endoskopischer Therapie oder TIPS keine Blutstillung gelingt. Bei einem selektionierten Patientengut mit fortgeschrittener Lebererkrankung kann eine OLT mit vernünftigem Erfolg durchgeführt werden, die anderen chirurgischen Verfahren sollten nicht bei Patienten mit gut erhaltener Leberfunktion, z. B. Child-A-Patienten, in Betracht gezogen werden.

■ **Shuntoperationen.** Die Ergebnisse der chirurgischen Blutstillungsverfahren, ausgenommen der Lebertransplantation, sind bekanntermaßen schlecht. Notshuntoperationen bei einer Varizenblutung sind mit einer viel höheren Mortalitätsrate behaftet als die elektive Shunttherapie (Langer et al. 1990). Die Mortalitätsrate der elektiven Shunts bei Patienten mit guter Leberfunktion beträgt 5% oder weniger, wenn sie von erfahrenen Chirurgen durchgeführt werden. Im Gegensatz dazu reicht die Mortalitätsrate bei den Notshuntoperationen von 19% bis über 50%, abhängig von den Selektionskriterien der Patienten und ob die Operation als primäre Therapie oder als Therapie letzter Wahl durchgeführt wird.

Die Operationstechnik der verschiedenen Shuntverfahren wird im Abschnitt 37.3.2. besprochen. Die Wahl der geeigneten Shuntoperation sollte in der Notfallsituation durch einen erfahrenen Chirurgen getroffen werden. Generell sind die distalen splenorenenalen Shunts, die eine geringere Gefahr der hepatischen Enzephalopathie haben, anspruchsvoller und zeitaufwendiger in der Durchführung als die portokavalen Shunts. Aus diesem Grunde finden sie als Notfalloperation kaum Anwendung. Die bevorzugte Shuntoperation ist der portokavale Shunt als End-zu-Seit- oder Seit-zu-Seit-Verbindung. Dieses Verfahren ist relativ einfach durchzuführen und sehr effektiv in der Blutstillung. Diese Shuntverfahren, die im Abschnitt 37.3.2. im Detail besprochen werden, sind jedoch mit einem signifikanten Risiko der Enzephalopathie verbunden, die die Lebensqualität dieser Patienten beeinträchtigt und ein Leberversagen beschleunigen kann. Wegen der ausgedehnten Dissektion im Bereich des Leberhilus können diese Shunts eine spätere Lebertransplantation erheblich komplizieren (Langnas et al. 1992). Die einzigartige Studie über die portokavalen Shunts von Orloff et al. verdient es, erwähnt zu werden. Die Autoren berichten von eindrucksvollen Resultaten einer großen Serie von notfallmäßig durchgeführten portokavalen Shuntoperationen, die zwischen 1963 und 1990 durchgeführt wurden (Orloff et al. 1995). Vierhundert unselektionierte Patienten mit Leberzirrhose und einer akuten Varizenblutung wurden innerhalb der ersten 8 h nach Eintritt operiert. Eine Blutstillung wurde bei 99% der Patienten erreicht und nur 9% entwickelten eine hepatische Enzephalopathie. Die Überlebensrate nach 30 Tagen, nach 5 und nach 10 Jahren betrug in einer erst

kürzlich untersuchten Patientengruppe (die zwischen 1978 und 1990 operiert worden waren) 85 %, bzw. 78 und 71 %. Die Autoren begründen ihre außergewöhnlich guten Resultate mit der schnellen Diagnostikstellung, der prompten Operation und einer strengen Nachkontrolle. Bei dieser speziell unkooperativen Patientengruppe berichteten sie von einer Follow-up-Rate von 96 % nach 10 Jahren. Keine andere Gruppe hat seit her diese hervorragenden Resultate erhalten.

■ **Devaskularisationsverfahren.** Die maschinelle Ösophagustranssektion mit dem Stapler ist schnell und relativ einfach durchführbar (vgl. Abschnitt 37.3.2). Das Risiko einer Rezidivblutung nach diesem Verfahren ist hingegen hoch und es gibt keine überzeugenden Beweise, dass die Operationsmortalität niedriger als nach einer Shuntoperation oder nach ausgedehnteren Devaskularisationsverfahren ist. Im Duke Medical Center verwenden wir zurzeit ein modifiziertes Sugiura-Verfahren bei bestimmten Patienten an, z. B. bei Patienten, bei denen endoskopische Methoden versagt haben und diffuse Pfortader- und Mesenterialvenenthrombosen vorliegen (vgl. Abschnitt 37.3.2). Dieses Verfahren wurde auch bei Patienten mit erfolglosen distalen spleno-renalen Shunts (Warren-Shunt) angewendet. Diese ausgedehnte Form der gastroösophagealen Dissektion sollte nur bei Patienten mit gut erhaltener Leberfunktion (Child-Stadium A) durchgeführt werden.

■ **Orthotope Lebertransplantation (OLT).** Die orthotope Lebertransplantation ist das einzige Behandlungsverfahren, das gleichzeitig die portale Hypertension und die zugrunde liegende Lebererkrankung beseitigen kann. Obwohl die Lebertransplantation normalerweise Patienten im Endstadium der Lebererkrankung, bei denen die Varizenblutung gestoppt werden konnte, vorbehalten ist, wurde sie auch als letzte Option bei Patienten, bei denen die Blutung trotz endoskopischer Methoden und TIPS anhielt und die keine Kandidaten für eine Shuntoperation waren, angewendet (Ewaga et al. 1994). Diese Therapieform wird durch ihre hohen Kosten und durch die beschränkte Verfügbarkeit an gespendeten Organen eingeschränkt (vgl. Abschnitt 37.5).

37.2.7

Prophylaxe gegen Rezidivblutungen

Nach Abschluss einer erfolgreichen Akutbehandlung wird die Aufmerksamkeit auf eine Langzeittherapie gerichtet, um rezidivierende Blutungen zu vermeiden. Wegen des hohen Risikos einer Rezidivblutung von 50–80 % (Terblanche 1992) sind sich die meisten Spezialisten einig, dass eine Rezidivblutungsprophylaxe notwendig ist. Man ist sich jedoch nicht einig, welche die beste Therapie ist. Als Behandlungsmethoden kom-

men die medikamentöse Therapie, die Varizensklerosierung, die Ligatur, TIPS, operative Shuntverfahren, Devaskularisationsverfahren und die Lebertransplantation in Frage.

Medikamentöse Therapie

Die Betablocker senken den Pfortaderdruck, indem sie die kardiale Auswurffraktion vermindern, eine Vaskonstriktion im Splanchnikusgebiet bewirken und so den portalen Zufluss senken.

Zahlreiche randomisierte kontrollierte Studien verglichen nichtselektive Betablocker zur Rezidivblutungsprophylaxe vs. keine medikamentöse Prophylaxe. Einige der Studien fanden eine günstige Wirkung der Betablocker, andere hingegen konnten dies nicht bestätigen (Burroughs 1992). Die Metaanalyse von 11 kontrollierten Studien über die Wirkung der nichtselektiven Betablocker zeigte eine insgesamt mäßige Verminderung der Wahrscheinlichkeit eines Blutungsrezidives von etwa 20 % (Lebec 1994). Obwohl 8 der 11 Studien bei der Betablockerguppe eine tendenziell niedrigere Mortalität aufwiesen, war die Differenz in der Metaanalyse nicht signifikant. Aufgrund der widersprüchlichen Daten lehnen die meisten Autoren die Betablockertherapie als erste Maßnahme bei der Sekundärprophylaxe einer Varizenblutung ab. Falls es eine günstige Wirkung der Betablocker gibt, ist diese auf Patienten mit einer alkoholischen Lebererkrankung mit guter Leberfunktion beschränkt (Burroughs 1992). Andere Medikamente wie Nitrate und Kombinationstherapien wurden getestet, aber keines erwies sich besser als die nichtselektiven Betablocker.

Endoskopische Langzeittherapie

Ähnlich wie bei der Therapie der akuten Varizenblutung ist die endoskopische Behandlung zur bevorzugten Maßnahme zur Verhinderung der Rezidivblutung geworden. Sie kann durch eine große Zahl von Ärzten durchgeführt werden, umgeht die Risiken, die mit einer Operation vergesellschaftet sind und trägt nicht zur Gefahr einer hepatischen Enzephalopathie bei. Bis vor kurzem ist die Langzeitsklerosierungstherapie das Mittel der Wahl gewesen. Die Sklerosierungstherapie wird normalerweise während 3–4 Wochen in wöchentlichen Abständen durchgeführt, später alle 1–4 Wochen, bis die Varizen obliteriert sind. Sind die Varizen verödet, treten sie oft innerhalb von 12 Monaten erneut auf. Aus diesem Grunde sollte die endoskopische Untersuchung alle 3 Monate während eines Jahres wiederholt werden. Werden keine Varizen gefunden, wird die Endoskopie in jährlichen Abständen durchgeführt.

Zahlreiche Studien haben die Langzeitsklerosierungstherapie und Patienten ohne eine elektive Therapie miteinander verglichen. Die kürzlich durchgeführ-

te Metaanalyse stellte nach der Langzeitsklerosierungstherapie im Vergleich zur abwartenden, beobachtenden Haltung eine Reduktion des Rezidivblutungsrisikos und der Mortalität fest (relatives Risiko von 0,56 bzw. 0,61; Burroughs 1992). In der gleichen Metaanalyse schnitt die Sklerosierungsbehandlung besser als die Betablockertherapie ab (das relative Risiko einer Rezidivblutung betrug nach Sklerosierungstherapie 0,62; die Mortalitätsrate zeigte keinen Unterschied). Die Betablockertherapie in Kombination mit der Sklerosierungstherapie zeigte keinen zusätzlichen Vorteil (Burroughs 1992).

Die Wirksamkeit der Sklerosierungstherapie ist schließlich durch die zugrunde liegende portale Hypertension und Leberfunktionsstörung limitiert. Selbst bei weitgehender Verödung der Ösophagusvarizen kann eine erneute Blutung aus wiederaufgetretenen Ösophagusvarizen, Magenfundusvarizen oder aufgrund einer Stauungsgastritis auftreten. Bei ungefähr 40% der Patienten kommt es nach erfolgreich abgeschlossener Sklerosierungstherapie zu Rezidivblutungen. Zudem kann, wie schon früher erwähnt, die Sklerosierungstherapie mit Komplikationen verbunden sein und es sind aufwendige endoskopische Kontrollen auf unbestimmte Zeit nötig. Die Noncompliance vor allem der alkoholabhängigen Patienten kann die Wirksamkeit dieser Behandlungsmethode zusätzlich beschränken.

Vor kurzem hat sich die endoskopische Gummibandligatur als Alternative zur Sklerosierungstherapie in der Sekundärprophylaxe der Ösophagusblutungen entwickelt. Zur Behandlung der akuten Blutung scheint die Ligierung mindestens so wirksam wie die Sklerosierungstherapie zu sein (Laine u. Cook 1995). Mit dieser Methode sind weniger Sitzungen zur Varizenbeseitigung notwendig und sie ist im Vergleich mit der Sklerosierungstherapie mit einer geringeren Komplikationsrate und niedrigeren Mortalitätsrate verbunden. In einigen Kliniken hat die Ligierung die Sklerosierungstherapie abgelöst und ist zur Therapie erster Wahl geworden.

Während die endoskopische Therapie zur Behandlung von Ösophagusvarizen sehr effizient ist, können Magenfundusvarizen mit dieser Methode nicht behandelt werden und erfordern eine andere Sekundärprophylaxe (s. unten).

TIPS

Die Indikation und das technische Vorgehen des TIPS zur Prävention von rezidivierenden Ösophagusvarizenblutungen werden im Abschnitt 37.3.1 besprochen. Rossle et al. (1994) berichten über die Wirksamkeit und Sicherheit des TIPS bei 90 Patienten mit Leberzirrhose und kürzlicher Varizenblutung (ebenso von 10 Patienten mit einer akuten Blutung). Bei 93% konnte ein TIPS erfolgreich durchgeführt werden. Im Durchschnitt

wurde der Pfortaderdruck um 57% gesenkt und die portale Blutflussgeschwindigkeit stieg um das 2,5-fache. Schwerwiegendere Komplikationen traten in 15% der Fälle auf. Es handelte sich dabei um intraabdominelle Blutungen, intrahepatische Blutungen, Blutungen aus dem Gallengangsystem und Dislokation des Stents in die Arteria pulmonalis. Die Mortalitätsrate der ersten 30 Tage betrug 3%. Die Autoren folgerten, dass der TIPS eine alternatives Verfahren für Patienten ist, bei denen die medikamentöse und endoskopische Therapie versagt haben.

Chirurgische Verfahren

Die Anwendung von portosystemischen Shunts zur Sekundärprophylaxe der Ösophagusvarizenblutung hat in den vergangenen zehn Jahren aufgrund der Beliebtheit der endoskopischen Verfahren und der zunehmenden Verfügbarkeit des TIPS immer mehr an Bedeutung verloren. Die chirurgischen Verfahren werden ausführlich im Abschnitt 37.3.2 beschrieben. Ihre Verwendung zur Behandlung rezidivierender Ösophagusvarizenblutungen wird im Anschluss kurz zusammengefasst.

Die nichtselektiven Shunts erreichen eine Blutstillung in 95% der Fälle, sind aber mit einer hepatischen Enzephalopathie von 40–50% der Fälle verbunden (Rikkens et al. 1992). Vier randomisierte, kontrollierte Studien haben die nichtselektiven Shunts gegenüber keiner Sekundärprophylaxe verglichen. Insgesamt zeigten diese Studien, dass die Shunttherapie die Gefahr einer Rezidivblutung vermindert, das Risiko einer Enzephalopathie jedoch erhöht und eine Verbesserung der Überlebensrate nicht zu erwarten ist. Ein wichtiger Streitpunkt dieser Studien ist, dass die Untersucher nur eine kleine Anzahl von Patienten mit Leberzirrhose und einer Varizenblutung nach dem Zufallsprinzip ausgesucht haben (Range 9–30%). Zweitens wechselten 16–37% der Patienten, die ursprünglich der Kontrollgruppe zugeteilt waren, zur chirurgischen Therapie, und 20% der Patienten, die operiert werden sollten, wurden es nicht. Ein so hoher Prozentsatz an Gruppenwechseln macht eine Interpretation der Resultate schwierig.

Mit der Entwicklung des distalen splenorenalen Shunts (Warren) wurde versucht, das Risiko einer hepatischen Enzephalopathie zu mindern (vgl. Abschnitt 37.3.2). Sechs randomisierte, kontrollierte Studien verglichen den distalen splenorenalen Shunt mit den nichtselektiven Shuntverfahren, wobei es sich vor allem um alkoholabhängige Patienten handelte. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen fielen unterschiedlich aus und erlauben somit keine Empfehlung. Vier größere randomisierte, kontrollierte Studien haben den distalen splenorenalen Shunt und die Sklerosierungstherapie zur Sekundärprophylaxe einer Ösophagusvarizenblutung miteinander verglichen. Eine Zusammen-

Tabelle 37.5. Zusammenfassung der wichtigsten Studien: distaler splenorener Shunt vs. Sklerotherapie

Autor	Therapie mit geringem Blutungsrisiko	Therapie mit geringem Enzephalopathierisiko	Therapie mit guter Überlebensrate
Teres 1978	DSR-Shunt ^a	Sklerotherapie	Sklerotherapie
Rikkers 1989	DSR-Shunt	DSR-Shunt	DSR-Shunt
Spina 1990	DSR-Shunt	DSR-Shunt	DSR-Shunt
Henderson 1990	DSR-Shunt	Nicht untersucht	Sklerotherapie

^a DSR distaler splenorener Shunt (Warren-Shunt)

fassung der wichtigsten Ergebnisse dieser Studien ist in Tabelle 37.5 dargestellt. Die vier Studien stellten fest, dass der distale splenorenale Shunt in Bezug auf die Risikoverminderung eines Blutungsrezidives besser als die Sklerosierungstherapie ist. Eine Studie (die einen Wechsel der Patienten nach erfolgloser Sklerosierung zur chirurgischen Therapie erlaubte) zeigte ein signifikant verbessertes Überleben der Patienten, mit Sklerosierungstherapie ($p=0,02$), obwohl bei 13 dieser 37 Patienten (37%) die Sklerosierungstherapie versagt hatte, was eine chirurgische Intervention notwendig machte (Henderson et al. 1990). Die Studie schlägt vor, dass die beste Methode für Patienten mit Leberzirrhose und rezidivierenden Varizenblutungen die endoskopische Varizenklerosierung mit chirurgischer Intervention bei Therapieversagen ist. Entschließt man sich zu einer Shuntoperation, bevorzugen die meisten Chirurgen den distalen, splenorenen Shunt; dies vor allem wegen des theoretisch geringeren Risikos einer Enzephalopathie und weil die Pfortader bei dieser Technik nicht miteinbezogen wird, sodass die Möglichkeit einer zukünftigen Lebertransplantation erhalten bleibt. Bei Patienten mit einem therapieresistenten Aszites sollte ein portokavaler laterolateraler Shunt angelegt werden, da ein distaler splenorener Shunt keine adäquate Aszitesableitung liefert. Weitere chirurgische Verfahren wie die Devaskularisation („Sugiura procedure“) und die Lebertransplantation werden in den Abschnitten 37.3.2 und 37.5 besprochen.

37.2.8

Andere Blutungsquellen bei portaler Hypertension

Gastrische und ektopische Varizen

Im Gegensatz zu den Ösophagusvarizen ist der Entstehungsmechanismus gastraler Varizen kaum geklärt (Jutabha u. Jensen 1996). Aufgrund der Lokalisation werden zwei Arten von gastralen Varizen unterschieden:

- Varizen, die sich nahe der ösophagogastralen Übergangszone befinden, wobei es sich dabei oft um Erweiterung von Ösophagusvarizen handelt und
- Magenfundusvarizen.

Der Verlauf bei ösophagogastralen Varizen gleicht bezüglich Ansprechen auf die endoskopische Sklerosierungstherapie und bezüglich Überleben dem der Ösophagusvarizen. Patienten mit Magenfundusvarizen hingegen weisen ein höheres Blutungsrezidivrisiko, ein erhöhtes Risiko sklerosierungsassoziierter Komplikationen und ein vermindertes Überleben auf (Korula et al. 1991).

Das Vorgehen bei einer akuten Varizenblutung im Magen ist mit dem bei einer Ösophagusvarizenblutung identisch und setzt sich aus medikamentöser und endoskopischer Therapie zusammen. Die initiale Notfallendoskopie ist oft durch die Unzugänglichkeit der Fundusvarizen und durch Blutansammlung im Magenfundus erschwert. Neben den für die Ösophagusvarizen-sklerosierung gebräuchlichen Sklerosierungsmitteln wurde bei der Behandlung der akuten Blutung aus gastralen Varizen die Injektion von Fibrinkleber angewendet (Soehendra et al. 1987). Wegen seiner Neigung, spontan zu polymerisieren, ist der Fibrinkleber nur mit viel Erfahrung und mit größter Vorsicht anzuwenden, um versehentliche Schäden an Instrumenten und Personal zu vermeiden. Vorläufige Resultate einer randomisierten Studie, die die Sklerosierungstherapie mit der Gummibandligatur bei akuter gastraler Varizenblutung verglich, zeigen, dass beide Methoden gleichermaßen wirksam sind (Jensen et al. 1994).

Dies sind die Ergebnisse bei einer akuten Blutung, Blutungsrezidive aus gastralen Varizen hingegen können mit der endoskopischen Therapie nicht wirksam verhindert werden. Aus diesem Grunde befürworten verschiedene Gruppen die endoskopische Therapie bei einer akuten Blutung, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit nichtselektiven Betablockern (üblicherweise Nadolol 40 mg/d), eventuell, falls vom Patienten toleriert, in Kombination mit Isosorbidmononitrat (20 mg 2-mal täglich). Betablocker vermindern möglicherweise das Risiko einer Rezidivblutung bei Patienten mit Magenvarizenblutung (Burroughs u. Panagou 1995). Bei Patienten mit einer massiven oder rezidivierenden Blutung sollten definitivere Maßnahmen wie ein TIPS, ein operatives Shuntverfahren oder die Devaskularisation in Betracht gezogen werden. Das isolierte Vorkommen von Varizen im Magen kann durch eine Milzvenenthrombose (segmentale portale Hypertension) im Rahmen einer Pankreatitis, durch ein Trauma oder andere Ursachen bedingt sein. In diesem Falle ist die Splenektomie kurativ und deshalb Therapie der Wahl.

Varizen im Duodenum kommen selten vor, sind aber wichtige Blutungsquellen einer massiven unteren

Gastrointestinalblutung bei Patienten mit einer Leberzirrhose (Brown u. Cooper 1993). Es wird von anekdotischen Fällen berichtet, bei denen eine erfolgreiche Blutstillung der blutenden Duodenalvarizen mittels Sklerosierungstherapie, Gumminbandligatur, mesokavalen Shunts und Injektionen von Zyanoacrylat oder Thrombin durchgeführt wurde (Jutabha u. Jensen 1996). Eine weitere Blutungsquelle sind die anorektalen Varizen. Starke Blutungen aus solchen Läsionen können eine portale Dekompression mittels TIPS oder operativen Verfahren erfordern.

Stauungsgastritis/kongestive Gastropathie

Obwohl der Entstehungsmechanismus unverständlich ist und nach wie vor keine Einigkeit über die genaue Definition herrscht, wird die Stauungsgastritis doch allgemein als ein eigenständiges Phänomen akzeptiert (Gostout et al. 1993; Hashizume u. Sugimachi 1995). Die Stauungsgastritis hat endoskopisch einen charakteristischen Aspekt (Abb. 37.13), der aus einem feinen mosaiknetzartigen Muster, das die rosarote Mukosa unterteilt, besteht (Schlangenhautmuster; Perez-Ayuso u. Pique 1991; Smart u. Triger 1991). In der Histologie findet sich in der Submukosa ein ausgedehntes Ödem

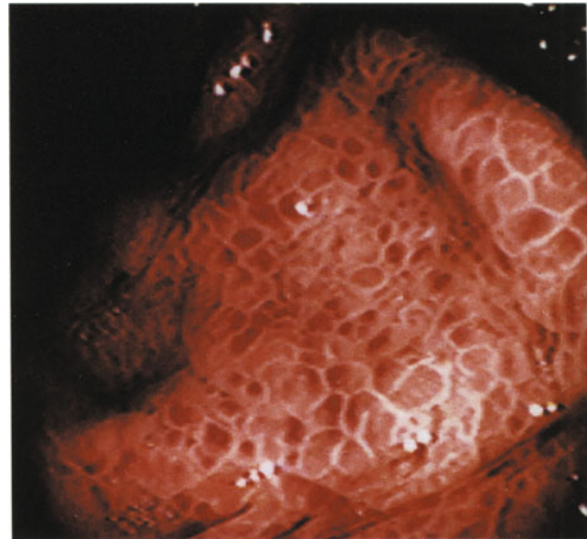


Abb. 37.13. Endoskopische Ansicht einer hypertensiven Gastropathie (Schlangenhautmuster)

mit Erweiterung der Kapillaren und Venen, das sich bis in die Mukosa erstreckt. Die Mukosa ist zerbrechlich und man vermutet, dass Blutungen aufgrund einer

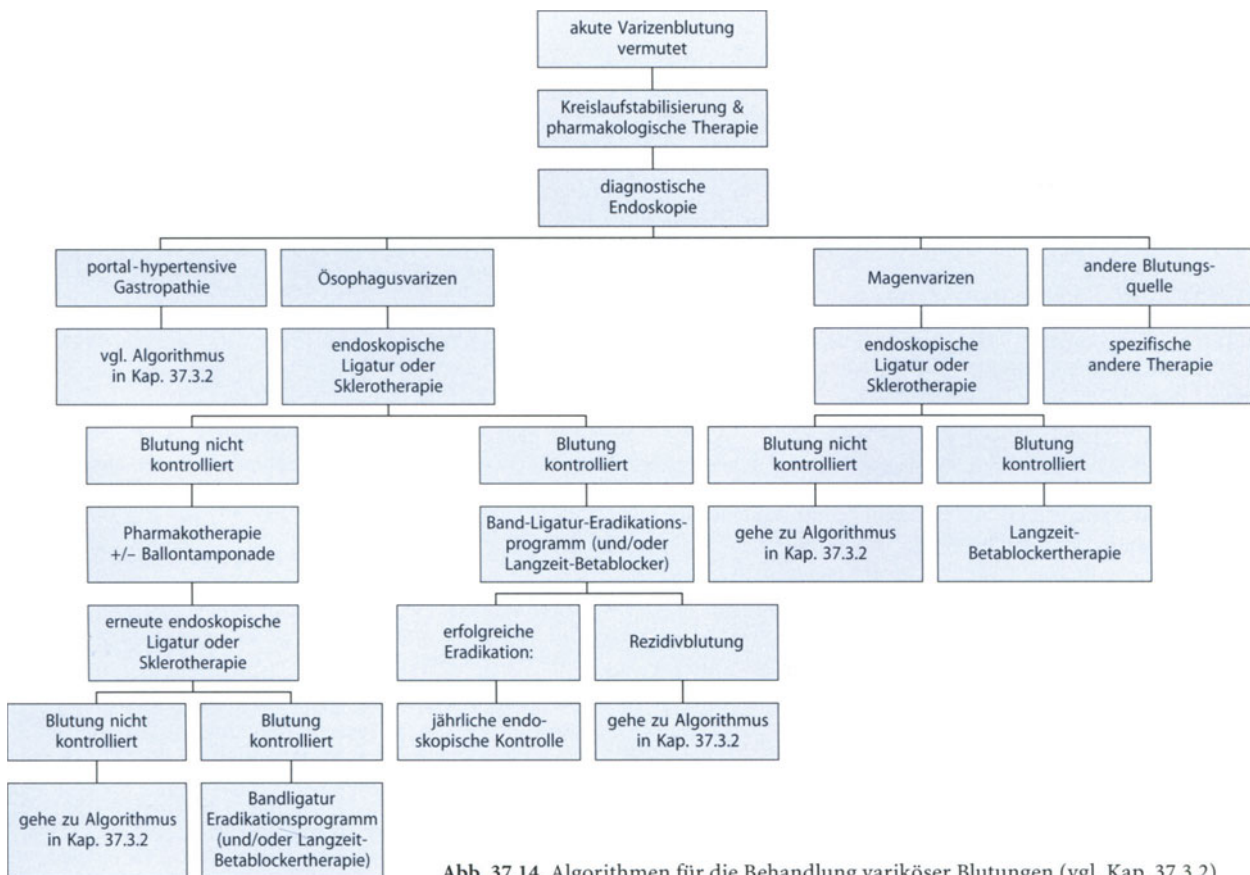


Abb. 37.14. Algorithmen für die Behandlung variköser Blutungen (vgl. Kap. 37.3.2)

Ruptur ektatischer Gefäße zustande kommen. Die hyperdynamische Kongestion ist möglicherweise für die Entstehung der Stauungsgastritis verantwortlich (Trigger 1992). Es wird angenommen, dass die Verödung von Ösophagusvarizen die Wahrscheinlichkeit einer Stauungsgastritis erhöht, indem der Rückstau vergrößert wird (Tanoue et al. 1992).

Blutungen bei einer Stauungsgastritis verlaufen normalerweise okkult, in seltenen Fällen präsentiert sie sich als akute Hämorrhagie. Die Therapie basiert auf der Senkung des Pfortaderdruckes. In der Theorie vermindern Medikamente wie das Somatostatin oder das Octreotid eine Blutung im Rahmen einer Stauungsgastritis. Mit dieser Indikation sind solche Mittel jedoch noch nicht in randomisierten und kontrollierten Studien untersucht worden. Eine Studie berichtet über die Anwendung von Propranolol. In der Gruppe von Patienten, die mit Propranolol therapiert wurden, traten innerhalb eines Jahres bei 35 % eine Blutung bei einer Stauungsgastritis auf, wohingegen bei der Placebogruppe bei 62 % der Patienten Blutungen auftraten ($p < 0,05$; Perez-Ayuso et al. 1991). Eine portale Dekompression kann bei schweren, akuten Blutungen oder rezidivierenden Blutungen aufgrund einer Stauungsgastritis notwendig werden. In diesem Falle können operative Shuntverfahren rezidivierende Blutungen verhindern (Orloff et al. 1995). Vorläufige Studien zeigen, dass der TIPS ebenfalls sehr wirksam ist.

Unsere Vorgehensweise bei der Diagnostik und notfallmäßigen Therapie der Blutung bei portaler Hypertension wird in Algorithmen (Abb. 37.14) dargelegt.

Literatur

- Baillie J (1997) Gastrointestinal endoscopy. Beyond the basic. Butterworth & Heinemann, Oxford, p 31
- Brown JN, Cooper JC (1993) Isolated duodenal varices as a cause of massive gastrointestinal bleeding. *Br J Clin Pract* 47:111–113
- Burroughs AK (1992) Prevention of variceal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 21:119–147
- Burroughs AK, McCormick PA, Hughes MD et al. (1990) Randomized double-blind placebo-controlled trial of somatostatin for variceal bleeding: emergency control and prevention in early variceal rebleeding. *Gastroenterology* 99:1388–1395
- Burroughs AK, Panagou E (1995) Pharmacologic therapy for portal hypertension: rationale and results. *Semin Gastrointest Dis* 6:148–175
- Correia J, Martins Alves M, Alexandrino P et al. (1984) Controlled trial of vasopressin and balloon tamponade in bleeding esophageal varices. *Hepatology* 4:885–888
- De Franchis R, Primignani M (1992) Why do varices bleed? *Gastroenterol Clin N Am* 21:85–101
- Dohrenwend M, Saddekni S, Memel DS et al. (1994) Clinical outcome, shunt patency, and survival after transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gastroenterology* 106:855 (abstract)
- Ewaga H, Keefe EB, Dort J et al. (1994) Liver transplantation for uncontrollable variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 89:1823–1826
- Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL et al (1985) Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 5:419–424
- Gimson AES, Westaby D, Hegert J et al. (1986) A randomized trial of vasopressin and vasopressin plus nitroglycerin in the control of acute variceal hemorrhage. *Hepatology* 6:410–413
- Gimson AES, Ramage JK, Panos MZ et al. (1993) Randomised trial of variceal banding ligation versus injection sclerotherapy for bleeding oesophageal varices. *Lancet* 342:391–394
- Gostout CJ, Viggiano TR, Balm RK (1993) Acute gastrointestinal bleeding from portal hypertensive gastropathy: prevalence and clinical features. *Am J Gastroenterol* 88:2030
- Grafano M, Buffoni F, Lanzani G et al. (1994) Survival after endoscopic sclerotherapy for esophageal varices in cirrhotics. *Am J Gastroenterol* 89:1815–1822
- Graham DY, Smith JL (1981) Course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 80:800–809
- Hashizume M, Sugimachi K (1995) Classification of gastric lesions associated with portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol* 10:339–343
- Henderson JM, Kutner MH, Millikan WJ et al. (1990) Endoscopic variceal sclerosis compared with distal splenorenal shunt to prevent recurrent variceal bleeding in cirrhosis: a prospective, randomized trial. *Ann Intern Med* 112:262–269
- Helton WS, Belshaw A, Althaus S et al. (1993) Critical appraisal of the angiographic portacaval shunt (TIPS). *Am J Surg* 165:566–571
- Jensen DM, Kovacs TOG, Randall GM et al. (1994) Emergency sclerotherapy versus rubber band ligation for actively bleeding esophagogastric varices in a randomized prospective study. *Gastrointest Endosc* 40:77 (abstract)
- Jutabha R, Jensen DM (1996) Management of upper gastrointestinal bleeding in the patient with chronic liver disease. *Med Clin North Am* 80:1035–1068
- Korula J, Chin K, Ko Y et al. (1991) Demonstration of two distinct subsets of gastric varices: observations during a seven-year study of endoscopic sclerotherapy. *Dig Dis Sci* 36:303–309
- Laine L, Cook D (1995) Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 123:280–287
- Langer BF, Greig PD, Taylor BR (1990) Emergency surgical treatment of variceal hemorrhage. *Surg Clin North Am* 70:307–317
- Langnas AN, Marujo WC, Stratta RJ et al. (1992) Influence of prior porta-systemic shunt on outcome after liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 87:714–718
- Lebrec D (1994) Long-term management of variceal bleeding. The place of pharmacotherapy. *World J Surg* 18:229–232
- Lebrec D, Benhamou JP (1985) Ectopic varices in portal hypertension. *Clin Gastroenterol* 14:105–121
- Lebrec D, de Fleury P, Rueff B et al. (1980) Portal hypertension, size of esophageal varices, and risk of gastrointestinal bleeding in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 79:1139–1144
- Matloff DS (1992) Treatment of acute variceal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 21:103–118
- North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices (1988) Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices: a prospective multicenter study. *N Engl J Med* 319:983–989
- Orloff MJ, Orloff MS, Orloff SL, Rambotti M, Girard B (1995) Three decades of experience with emergency portacaval shunt for acutely bleeding esophageal varices in 400 unselected

- ted patients with cirrhosis of the liver. *J Am Coll Surg* 180:257–272.
- Orloff MJ, Orloff MS, Orloff SL et al. (1995) Treatment of bleeding from portal hypertensive gastropathy by portacaval shunt. *Hepatology* 21:1011
- Panes J, Teres J, Bosch J et al. (1988) Efficacy of balloon tamponade in treatment of bleeding gastric and esophageal varices. *Dig Dis Sci* 33:454–459
- Paquet KJ, Feussner H (1985) Endoscopic sclerosis and esophageal balloon tamponade in acute hemorrhage from esophagogastric varices: a prospective controlled randomized trial. *Hepatology* 5:580–583
- Perez-Ayuso RM, Pique J, Bosch J et al. (1991) Propranolol in prevention of recurrent bleeding from severe portal hypertensive gastropathy in cirrhosis. *Lancet* 2:1431–1434
- Perez-Ayuso RM, Pique JM (1991) Portal hypertensive gastropathy. *Dig Dis* 9:294–302
- Randoh T, Mitari Y, Kitano S et al. (1994) Clinical significance of esophageal variceal pressure in patients with esophageal varices. *J Hepatol* 21:326–329
- Rikkens LF (1997) Surgical complications of cirrhosis and portal hypertension. In: Sabiston D (ed) *Textbook of surgery*. W.B. Saunders, Philadelphia, pp 1088–1109
- Rikkens LF (1989) Shunt surgery versus endoscopic sclerotherapy for variceal hemorrhage: late results of a controlled trial. *Hepatology* 10:577 (abstract)
- Rikkens LF, Sorrell WT, Jin G (1992) Which portosystemic shunt is best? *Gastroenterol Clin North Am* 21:179–191
- Roberts LR, Kainath PS (1996) Pathophysiology and treatment of variceal hemorrhage. *Mayo Clin Proc* 71:973–983
- Rodriguez-Perez F, Groszmann RJ (1992) Pharmacologic treatment of portal hypertension. *Gastroenterol Clin North Am* 21:15–40
- Rössle M, Haag K, Ochs A et al. (1994) The transjugular intrahepatic portosystemic stentshunt procedure for variceal bleeding. *N Engl J Med* 330:165–171
- Smart HL, Triger DR (1991) Clinical features, pathophysiology and relevance of portal hypertensive gastropathy. *Endoscopy* 23:224–248
- Soehendra N, Grimm H, Nam VC et al. (1987) N-butyl-2-cyanoacrylate: a supplement to endoscopic sclerotherapy. *Endoscopy* 19:221–224
- Spina GP, Santambrogio R, Opocher E (1990) Distal splenorenal shunt versus endoscopic sclerotherapy in the prevention of variceal bleeding: first stage of a randomized, controlled trial. *Am Surg* 21:178–183
- Stein C, Korula J (1995) Variceal bleeding. What are the treatment options? *Postgrad Medicine* 98:143–152
- Stiegmann GV, Goff JS, Sun JH et al. (1989) Endoscopic elastic band ligation for active variceal hemorrhage. *Am Surg* 55:124–128
- Sung JYY, Chung SCS, Lai CW et al. (1993) Octreotide infusion or emergency sclerotherapy for variceal haemorrhage. *Lancet* 342:637–641
- Sung JYY, Chung SCS, Yung MY et al. (1995) Prospective randomized study of the effect of octreotide on rebleeding from esophageal varices after endoscopic ligation. *Lancet* 346:1666
- Tanoue K, Hashizume M, Wada H et al. (1992) Effects of endoscopic injection sclerotherapy on portal hypertensive gastropathy: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 38:582–585
- Terblanche J, Yakoob HI, Bomman PC (1981) Acute bleeding varices: a five-year prospective evaluation of tamponade and sclerotherapy. *Ann Surg* 194:521–530
- Terblanche J, Krige JE, Bornman PC (1992) The treatment of esophageal varices. *Ann Rev Med* 43:69–82
- Terblanche J, Burroughs AK, Hobbs KEF (1989) Controversies in the management of bleeding esophageal varices. *N Engl J Med* 320:1393–1398, 1469–1475
- Teres J, Bordas JM, Bravo D et al. (1987) Sclerotherapy vs distal splenorenal shunt in the elective treatment of variceal hemorrhage: a randomized controlled trial. *Hepatology* 7:430–435
- Teres J, Planas R, Panes J et al. (1990) Vasopressin/nitroglycerin infusion versus esophageal tamponade in the treatment of acute variceal hemorrhage. *Hepatology* 11:964–968
- Trevino HH, Brady CE, Schenker S (1996) Portal hypertensive gastropathy. *Dig Dis* 14:258–270
- Triger DR (1992) Portal hypertensive gastropathy. *Baillieres Clin Gastroenterol* 6:481–495
- Tsai YT, Lay CS, Lai LH et al. (1986) Controlled trial of vasopressin plus nitroglycerin vs vasopressin alone in the treatment of bleeding esophageal varices. *Hepatology* 6:406–409
- Valenzuela JE, Schubert T, Fogel MR et al. (1989) A multicenter, randomized doubleblind, placebo-controlled trial of somatostatin for variceal bleeding. *Hepatology* 10:958–961

37.3

Elektive Therapie der portalen Hypertension

37.3.1

Konservative Therapie

C. SIEBER

Bei der konservativen Therapie muss unterschieden werden, welche die klinisch relevanten Komplikationen der portalen Hypertonie sind. Dabei handelt es sich um Blutungen aus Ösophagusvarizen, Magenfundusvarizen, portal hypertensive Gastropathie und Varizen anderer Provenienz (z.B. Rektalvarizen) sowie um Aszitesbildung und die hepatische Enzephalopathie.

Im Folgenden soll detaillierter auf die Blutungen sowie die hepatische Enzephalopathie eingegangen werden. In Bezug auf die konservative Therapie des Aszites sei auf Abschnitt 37.1. verwiesen.

Blutungen aus Ösophagus- und Magenfundusvarizen

Eine Zirrhose alleine zieht nicht automatisch die Entwicklung einer portalen Hypertonie mit Varizenbildung nach sich. In prospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass 35–80% der Patienten mit Zirrhose Varizen entwickeln, von denen wiederum 25–40% zu Blutungen führen. Die Faktoren, die als Zeichen für ein erhöhtes Risiko für eine Blutung gewertet werden können, sind:

- Varizengröße,
- „red whales“ und „cherry red spots“ auf den Varizen,
- Schweregrad der Leberfunktionsstörung (Child-Stadium C; s. auch Kap. 37.2),
- hepatoportal venöser Druckgradient (HPVG) > 12 mm Hg.

Bei der Besprechung der konservativen Therapiemöglichkeiten zur Verhinderung einer Varizenblutung müssen zwei große Gruppen unterschieden werden:

- Primärprophylaxe (Verhinderung einer Erstblutung),
- Sekundärprophylaxe (Verhinderung einer Rezidivblutung).

■ **Primärprophylaxe.** Metaanalysen haben klar gezeigt, dass mit der Gabe von Betablockern die Inzidenz einer Erstblutung signifikant vermindert werden kann. Zusätzlich wird parallel dazu die Mortalität signifikant gesenkt (Hayet et al. 1990; Poynard et al. 1991). Kann der hepatoportale venöse Druckgradient unter 12 mm Hg gesenkt werden, kommt es zu keinen Blutungen. Da in der Praxis dieser Druckgradient selten bestimmt wird (angiographische Untersuchung), wird der Betablocker steigend dosiert, bis die Ausgangsherzfrequenz um 25 % gefallen ist (nicht unter 60 Schläge pro Minute). In Bezug auf die Verhinderung einer Erstblutung scheint es keine Rolle zu spielen, ob ein unspezifischer oder kardioselektiver Betablocker verschrieben wird. Die meisten Daten wurden allerdings mit Propranolol erhoben. Neben ihrer Wirkung auf das Herz agieren Betablocker dadurch, dass durch die Blockierung vasodilatatorischer Betarezeptoren im arteriellen Splanchnikusgebiet zirkulierendes Noradrenalin nur noch auf die vasokonstriktorisches Alpharezeptoren wirkt. Die damit verbundene Vasokonstriktion führt zu einem Flussabfall in den die Portalvene speisenden Arterien, was konsekutiv zu einem Abfall des Druck in der Vena portae führt.

Bei Kontraindikationen für eine Betablockertherapie gibt es momentan leider keine gesicherten Alternativen. Versucht wurde der Einsatz von Nitraten, Clonidin und neu auch mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, doch ist die Datenlage für Nitrate und Clonidin kontrovers und für Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten existiert erst eine kontrollierte Studie, die allerdings viel versprechend ist (Schneider et al. 1999).

■ **Sekundärprophylaxe.** Für die Sekundärprophylaxe, also der Verhinderung einer Rezidivblutung, ist die Situation komplexer. Dies deshalb, als vielerorts mit endoskopischen Verfahren nach einer Blutung eine Eradikation der Varizen versucht wird (s. auch Abschnitt 37.2). Während dies bei Ösophagusvarizen auch recht gut gelingt, sei dies mit einer Injektionsmethode (Sklerosierungstherapie) oder heute vor allem mit „Banding“ (Stiegmann et al. 1992; Gimson et al. 1993), so ist dies bei Magenfundusvarizen schwieriger (z.B. mit Histoacrylinjektion (Soehendra et al. 1987). Auch bei Blutungen aus diesen

Lokalisationen sind Betablocker effektiv (Burroughs et al. 1995).

Es muss deshalb unterschieden werden zwischen einer reinen pharmakologischen Sekundärprophylaxe und einer, die zusätzlich zu endoskopischen Verfahren durchgeführt wird. Für letztere Kombination gibt es keine Studien, die einen signifikanten Vorteil für die Zugabe von Betablockern zur endoskopischen Therapie zeigen. Es gibt aber Gruppen, die eine rein pharmakologische Therapie favorisieren. Prinzipiell gibt es zwei Gründe dafür: Erstens entfallen mögliche Komplikationen einer endoskopischen Therapie (Ulzera, Blutungen, Strikturen), zweitens sind endoskopische Verfahren nicht überall verfügbar. Betablocker alleine sind je nach Studie gleich effektiv wie endoskopische Verfahren in der Verhinderung einer Rezidivblutung, die Datenlage ist aber weit heterogener als für die Primärprophylaxe (Burroughs 1992; Pagliaro et al. 1989). Dennoch sollte nicht verschwiegen werden, dass ein beträchtlicher Prozentsatz der Patienten Betablocker nicht zu sich nehmen können. Auch mag die Compliance im Gegensatz zu Studienbedingungen nicht immer optimal sein. Die wohl wichtigsten pharmakologischen Studien in letzter Zeit zeigen, dass die Kombination eines Betablockers mit einem Nitrat signifikant bessere Resultate bringt als die Sklerosierungstherapie (Villanueva et al. 1996 und 2001). Die Zukunft wird weisen, inwieweit pharmakologische Kombinationstherapien, evtl. sogar parallel zu endoskopischen Verfahren, die Rezidivblutung und vielleicht auch die blutungsassoziierte Mortalität noch weiter senken können (Groszmann 1997).

Die portal-hypertensive Gastropathie ist eine weitere häufige Ursache für eine Anämie bei Patienten mit portaler Hypertonie. Endoskopisch hat die Mukosa eine „schlangenhautartige“ Felerdung. Auch hier haben Studien gezeigt, dass Betablocker mit Erfolg eingesetzt werden können (Perez-Ayuso et al. 1991).

Als „semikonservatives“ Verfahren zur Verhinderung einer Rezidivblutung sei hier noch der transjuguläre intrahepatische portosystemische Shunt (TIPS) erwähnt, der an anderer Stelle abgehandelt wird (s. Abschnitt 37.2).

Hepatische Enzephalopathie

Der Begriff hepatische Enzephalopathie umfasst ein potentiell reversibles neuropsychiatrisches Syndrom, das im Rahmen von Lebererkrankungen auftreten kann. Es besteht aus quantitativen und qualitativen Bewusstseinsstörungen, die bis zum Koma führen können. Es werden drei Hauptgruppen unterschieden (s. Übersicht).

Typen der hepatischen Enzephalopathie

- Akute hepatische Enzephalopathie
 - Hepatisches Koma
 - Shunt-Enzephalopathie
 - Reye-Syndrom
- Chronische hepatische Enzephalopathie
 - Intermittierend oder progredient
 - Enzephalopolyneuropathie („Non-Wilson“)
- Familiäre hepatentikuläre Degeneration (M. Wilson)

■ **Pathogenese.** Die Pathogenese der hepatischen Enzephalopathie ist auch im ausgehenden 20. Jahrhundert noch nicht gesichert. Zwei Hauptszenarien zum pathophysiologischen Zugang zu diesem klinisch wichtigen Problem können aber umrissen werden:

- Stoffe, die für die Integrität des Nervensystems essentiell sind, werden zu wenig synthetisiert: Mangelhypothese;
- Stoffe, die das zentrale Nervensystem funktionell beeinträchtigen, werden von der Leber vermehrt gebildet oder ungenügend abgebaut: Intoxikationshypothese.

Vor allem für klinische Belange kann das Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie weiter differenziert werden. Eine mögliche ätiologische Differenzierung der PSE ist:

- Menge des stickstoffhaltigen Darminhaltes,
- Ausmaß des portosystemischen Kollateralkreislaufes,
- Schweregrad der Lebererkrankung, u. a. verminderte Ammoniakelimination,
- Mangel an essentiellen Substanzen.

Das genaue Ausmaß dieser einzelnen Faktoren bei der PSE ist unklar. Sicherlich kann eine Leberfunktionseinschränkung *per se* zu Funktionsstörungen im Gehirn führen, da Letzteres 85% des Glukoseumsatzes wie auch der Aminosäurenproduktion der Leber verbraucht. Die Ammoniakhypothese ist weiterhin ein Hauptpfeiler der pathogenetischen Überlegungen. Ammoniak entsteht beim Eiweißabbau im Darm, in den Muskeln und der Niere und wird normalerweise in der Leber im Rahmen der Harnstoffsynthese eliminiert. Die zentralen Wirkungen kommen vermutlich dadurch zustande, dass das Ammoniak mit dem Redoxsystem in den Astrozyten interferiert. Ammoniak aber erklärt alleine die Veränderungen nicht und ein einziger Wert erlaubt keine Aussage über den Schweregrad der Enzephalopathie. Serielle Messungen hingegen können einen Trend feststellen; Ammoniak ist somit weiter ein „Surrogatmarker“ in der Betreuung von Patienten mit chronischer Hepatopathie und einer möglichen hepatischen Enzephalopathie. Eine weitere Hypothese ist das Auftreten von „falschen“ Neurotransmittern, wobei es zu einer Zunahme von Phenyla-

lanin und Tyrosin im Gehirn kommt, die die Tyrosinhydroxylasekapazität übersteigt und zur Anhäufung neurotoxischer Substanzen führt. Das Gleiche gilt auch für neurotoxische kurz- und mittelkettige Fettsäuren, die aufgrund einer verminderten hepatischen Beta-Oxidation von langkettigen Fettsäuren anfallen. Schließlich wird auch ein Dysequilibrium zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Aminosäuren hingewiesen, wie z. B. der inhibitorischen Aminobuttersäure (GABA). Insgesamt muss davon ausgegangen werden, dass die Pathogenese der hepatischen Enzephalopathie multifaktoriell bedingt ist.

■ **Klinik.** Der Schweregrad wird in vier Stadien eingeteilt. In der folgenden Übersicht sei eine vereinfachte Fassung summarisch aufgeführt.

Gradeinteilung der hepatischen Enzephalopathie

- Stadium 0: Psychische Veränderungen im Sinne eines Durchgangssyndroms. Diagnose nur mit psychometrischen Tests möglich (z. B. Zahlenverbindungstest)
- Stadium 1: Unruhe, Euphorie oder Ängstlichkeit. Desorientiertheit, Schlafstörungen
- Stadium 2: Antriebsminderung, Lethargie, nur selten Agitation. Asterixis, Rigor, verwaschene Sprache
- Stadium 3: Somnolenz bis Stupor. Bisweilen delirante Bilder mit Halluzinationen. Tremor, Asterixis stärker ausgeprägt
- Stadium 4: Koma (Phase I–IV)

Ein frühes Zeichen kann eine Tag-Nacht-Umkehr sein. Wichtig ist auch, dass Patienten mit einer PSE Stadium 0 nur testpsychologisch diagnostiziert werden können, dass aber bereits in diesem Stadium die Reaktionsfähigkeit deutlich vermindert ist, was sich z. B. beim Führen eines Autos deletär auswirken kann. Der Zahlenverbindungstest hat sich für die repetitive Testung bewährt, hilft aber bei der initialen Beurteilung wenig.

Bei der klinischen Untersuchung ist „Asterixis“ am typischsten. Der Patient vermag keine Position zu halten; die Untersuchung erfolgt bei ausgestreckten Armen und mit nach dorsal flektierten Händen. Bei der PSE kommt es zum so genannten „liver flap“, der intermittierend unkontrollierten Flexion der Hände. Der typische *Foetor hepaticus* wird durch Methionin erzeugt.

Ein verändertes Elektroenzephalogramm (EEG) ist ein Kardinalsymptom der PSE. Es kommt zu einer progressiven Abnahme der Frequenz und einem parallelen Anstieg der Amplitude der Hirnstromkurven, parallel zur klinischen Verschlechterung des Patienten. Bei unklarer Bewusstseinsstrübung bei Patienten mit Hepatopathien soll das EEG zur Differentialdiagnose immer durchgeführt werden. Weiter helfen auch bildgebende Verfahren wie Computertomographie (meist unauffällig, lässt andere Ursachen ausschließen) oder die Ma-

gnetresonanztomographie (inklusive Spektraluntersuchung). Wie bereits erwähnt tritt die hepatische Enzephalopathie häufig intermittierend auf.

Auslösende Faktoren einer hepatischen Enzephalopathie

- Hepatische Faktoren
 - Umgehungskreisläufe
 - Synthesestörung
- Nichthepatische Ursachen
 - Medikamente (Diuretika, Hypnotika, Sedativa, Betablocker)
 - Toxine (Alkohol)
 - Metabolische Faktoren (Hypo-/Hyperglykämie, Elektrolyt- und Säure-Basen-Verschiebungen)
 - Altera (Obstipation, gastrointestinale Blutung, Infektionen)

Klinisch am häufigsten sind eine Azotämie, Medikamente (Tranquilizer, Sedativa, Betablocker, Analgetika) sowie gastrointestinale Blutungen, die zusammen gut 2/3 der Ursachen ausmachen. Gefolgt werden diese von Proteinüberlastung, hypokaliämischer Alkalose sowie Infektionen.

Bewusstseinstrübungen bei Patienten mit Zirrhose und portaler Hypertonie können aber auch durch andere Ätiologien bedingt sein, die es auszuschließen gilt, da der therapeutische Zugang völlig anders und eventuell auch notfallmäßig notwendig ist. Differentialdiagnostisch (speziell beim Alkoholiker wichtig) muss deshalb bei neu aufgetretenen Bewusstseinsstörungen an folgende Ursachen gedacht werden:

- chronisches subdurales Hämatom,
- Alkoholentzugssyndrom,
- Wernicke-Enzephalopathie,
- Hyponatriämie.

Nicht weiter eingegangen werden soll hier auf die akut auftretende PSE im Rahmen eines fulminanten Leberversagens. Die Mortalität hier liegt bei über 75 %, speziell aufgrund des Hirnödems.

■ **Therapie.** Eine spezifische Therapie existiert nicht; die Maßnahmen sind deshalb als symptomatische Therapieansätze zu verstehen. Da das aus dem Darm anfallende Ammoniak nur ungenügend hepatisch abgebaut werden kann, gilt es, die Darmpassage zu beschleunigen. Dies gelingt mit Laxativa, bewährt hat sich das synthetische Disaccharid Laktulose, wobei die Dosis erhöht wird, bis der Patient 2–3 weiche Stühle pro Tag hat. Das schlecht resorbierbare Antibiotikum Neomycin wird heute aufgrund seiner Ototoxizität kaum mehr eingesetzt, zumal es Laktulose nicht überlegen ist. Diuretika und Sedativa sollten abgesetzt und eine Infektion ausgeschlossen werden. Komatöse Patienten gehören auf eine Intensivstation (cave Hirnödem). Aufgrund der „GABA-Hypothese“ wurde mit Erfolg Flumazenil eingesetzt (Gyr et al. 1996). Inwieweit die Ei-

weißzufuhr eingeschränkt werden muss, ist schwierig zu beurteilen. Der Patient mit einer chronischen Hepatopathie benötigt prinzipiell eher mehr Eiweiß als ein Gesunder; andererseits sollte bei akut bestehender Enzephalopathie der Wert von 1 g/kg Körpergewicht wohl nicht überschritten werden.

Basistherapie der PSE

- Meiden von Noxen
 - Alkohol
 - Medikamente
- Zweckmäßige Ernährung
 - Ausgewogen und vitaminreich
 - Ballaststoffreich
 - Bevorzugung von Milch- und Pflanzeneiweiß
- Behandlung infektiöser Prozesse
- Normalisierung des Elektrolythaushalts
- Intestinale Detoxifikation
 - Laktulose
 - Selten Neomycin
- Verbesserung der Entgiftungsfunktion der Leberzelle
 - Verzweigt-kettige Fettsäuren, Ornithin-Aspartat (experimentell)

Literatur

- Burroughs AK, Panagou E (1995) Pharmacological therapy for portal hypertension: rationale and results. *Semin Gastrointest Dis* 6:148–175
- Burroughs AK (1992) Prevention of variceal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 21:119–147
- Gimson AE, Ramage JK, Panos MZ et al. (1993) Randomised trial of variceal banding ligation versus injection sclerotherapy for bleeding oesophageal varices. *Lancet* 342:391–394
- Groszmann RJ (1997) Beta-adrenergic blockers and nitrovasodilators for the treatment of portal hypertension: the good, the bad, and the ugly. *Gastroenterology* 113:1632–1639
- Gyr K, Meier R, Haussler J et al. (1996) Evaluation of the efficacy and safety of flumazenil in the treatment of portal systemic encephalopathy: a double-blind, randomised, placebo-controlled multicentre study. *Gut* 39:319–324
- Hayes PC, Davis JM, Lewis JA et al. (1990) Meta-analysis of value of propranolol in prevention of variceal haemorrhage. *Lancet* 336:153–156
- Pagliari L, Burroughs AK, Sorensen TIA et al. (1989) Therapeutic controversies and randomised controlled trials (RCTs): prevention of bleeding and rebleeding in cirrhosis. *Gastroenterol Int* 2:71–84
- Perez-Ayuso RM, Pique JM, Bosch J et al. (1991) Propranolol in prevention of recurrent bleeding from severe portal hypertensive gastropathy in cirrhosis. *Lancet* 337:1431–1434
- Poynard T, Cales P, Pasta L et al. (1991) Beta-adrenergic-antagonist drugs in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis and esophageal varices. *N Engl J Med* 324:1532–1538
- Schneider AW, Kalk JF, Klein CP et al. (1999) Effect of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, on portal pressure in cirrhosis. *Hepatology* 29:334–339
- Soehendra N, Grimm H, Nam VC et al. (1987) N-butyl-2-cyanoacrylate: a supplement to endoscopic sclerotherapy. *Endoscopy* 19:221–224
- Stiegmann GV, Goff JS, Michaletz-Onody PA et al. (1992) Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. *N Engl J Med* 326:1527–1532

Villanueva C, Balanzo J, Novella MT et al. (1996) Nadolol plus isosorbide mononitrate compared with sclerotherapy for the prevention of variceal rebleeding. *N Engl J Med* 334: 11624–1629
 Villanueva C, Minana J, Ortiz J, Gallego A, Soriano G, Torras X et al. (2001) Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. *N Engl J Med* 345:647–655

37.3.2

Operative Therapie der portalen Hypertension

J.E. TUTTLE-NEWHALL, P.A. CLAVIEN

Vor der weit verbreiteten klinischen Anwendung der portokavalen Shunts im Jahre 1945 war keine effektive chirurgische oder medizinische Therapie zur Kontrolle der Varizenblutung aufgrund portaler Hypertension vorhanden. Die klassische chirurgische Maßnahme zur Behebung der portalen Hypertension, der portokavale Shunt, wurde von Nikolai Vladimirovick Eck 1877 beschrieben (Childs 1953). Pavlov beschrieb als Erster 1893 die Konsequenzen der Diversion des portalen Blutflusses (Hahn 1893). Versuchstiere, die die Originaloperation überlebten, litten unter so genannter Fleischintoxikation. Bei diesen Tieren mit funktionierendem Shunt atrophierte die Leber. Diejenigen Tiere, bei denen der portokavale Shunt thrombosierte, hatten eine normale Leber und tolerierten eine normale Diät.

Die Eck-Fistel, eine End-zu-Seit portokavale Anastomose, war die erste Operation, bei der ein kurzzeitiger Überlebensvorteil für Patienten mit Varizenblutung nachgewiesen worden ist (Rikkers 1990). In den 50er und 60er Jahren des 20. Jahrhunderts wurden verschiedene Arbeiten publiziert, welche die prophylaktischen mit den therapeutischen portosystemischen Shunts verglichen haben. Die Resultate dieser Studien zeigen einhellig, dass Patienten mit Shunts nicht länger leben. Diese Patienten weisen zwar eine erhöhte Inzidenz an Enzephalopathie auf, leiden jedoch seltener an Blutungsepisoden, Aszites oder Leberversagen (Rikkers 1987). Die anatomische Möglichkeit der Anlage eines portokavalen Shunts konnte sich nicht in einem verbesserten Patientenüberleben widerspiegeln. In der gleichen Zeitperiode entwickelten andere Chirurgen portosystemische Shunts, die ösophagogastrische Varizen selektiv dekomprimieren bei erhaltener portalvenöser Perfusion. Warren publizierte seine ersten Resultate 1967 mit dem distalen splenorenalen Shunt, indem er bewies, dass er die Varizenblutung erfolgreich kontrollieren und den hepatischen portalen Fluss erhalten konnte (Warren 1982).

Sugiura u. Futagawa publizierten 1973 ihre Originalarbeit über die ösophagogastrische Devaskularisationstechnik zur Kontrolle der Varizenblutung mit exzellenten Resultaten. Die letzten 50 Jahre sind gekennzeichnet durch verschiedene chirurgische Techniken zur Intervention der portalen Hypertension mit dem

Ziel, die Varizenblutung und Aszitesbildung zu kontrollieren. Bis zur Einführung der orthotopen Lebertransplantation existierte keine chirurgische Maßnahme zur Behandlung der portalen Hypertension, die dem Patienten mit dem Endstadium der Leberinsuffizienz weiterhelfen konnte.

Anatomie und Pathophysiologie der portalen Hypertension

Wie ausführlich im Abschnitt 37.1 diskutiert worden ist, erhöht sich der Druck im portalvenösen System als Folge eines erhöhten Widerstandes im Bereiche des hepatischen portalvenösen Systems. Ferner existiert eine erhöhte splanchnische Perfusion bei Patienten mit Leberzirrhose als Folge eines hyperdynamen kardiovaskulären Zustandes, der zur Vergrößerung des portalvenösen Volumens führt. Als Folge davon bilden sich venöse Kollateralen, um dem hohen Druck im portalvenösen System entgegen zu wirken. Trotz der Ausbildung dieser effektiven Kollateralen bleibt eine deutliche Erhöhung des splanchnischen Blutangebotes und des venösen Druckes bestehen. Die häufigsten Komplikationen der portalen Hypertension sind die gastrointestinale Blutung und der Aszites. Die gastrointestinale Blutung tritt bei portalvenösen Drücken höher als 12 mm Hg auf (Benoit 1986). Die verschiedenen Kollateralen zwischen dem portalen und dem systemischen Venensystem sind:

- der gastroösophageale Übergang, versorgt über die V. gastrica sinistra mit Abfluss zur V. azygos;
- das splenorenale System, versorgt über die V. lienalis mit Abfluss zu den retroperitonealen Venen;
- das umbilikale Venensystem, das klinisch das so genannte Caput medusa bildet und in das Venensystem der Bauchdecke abfließt;
- der hämorrhoidale Venenplexus, der über die V. mesenterica inferior gespeist wird und über die V. iliaca interna abfließt (Abb. 37.15).

Das Azygosystem ist mit dem relativ dünnwandigen, fragilen und oberflächlichen Plexus der gastrischen und ösophagealen Venen verbunden. Ein erhöhter portalvenöser Druck über 12 mm Hg induziert dort eine erhöhte Wandspannung der Varize, und lokale Faktoren wie Gastritis oder Ösophagitis können zur Varizenruptur und zur Blutung Anlass geben (Bosch 1986). Die primäre Lokalisation der portalen Flusstörung kann entweder als prä-, intra- oder posthepatisch klassifiziert werden (s. Übersicht). Die klinische Präsentation hängt deshalb vom Ort der primären Flusstörung ab. Das Budd-Chiari-Syndrom als posthepatische venöse Okklusion ist z. B. durch ein akutes Auftreten von massivem Aszites charakterisiert, während der prähepatische portale Block keinen Aszites aufweist (Klein 1990). Die genaue Lokalisation der venösen Okklusion und die Charakterisierung der Leberfunktion sind für die Therapiewahl von kritischer Bedeutung.

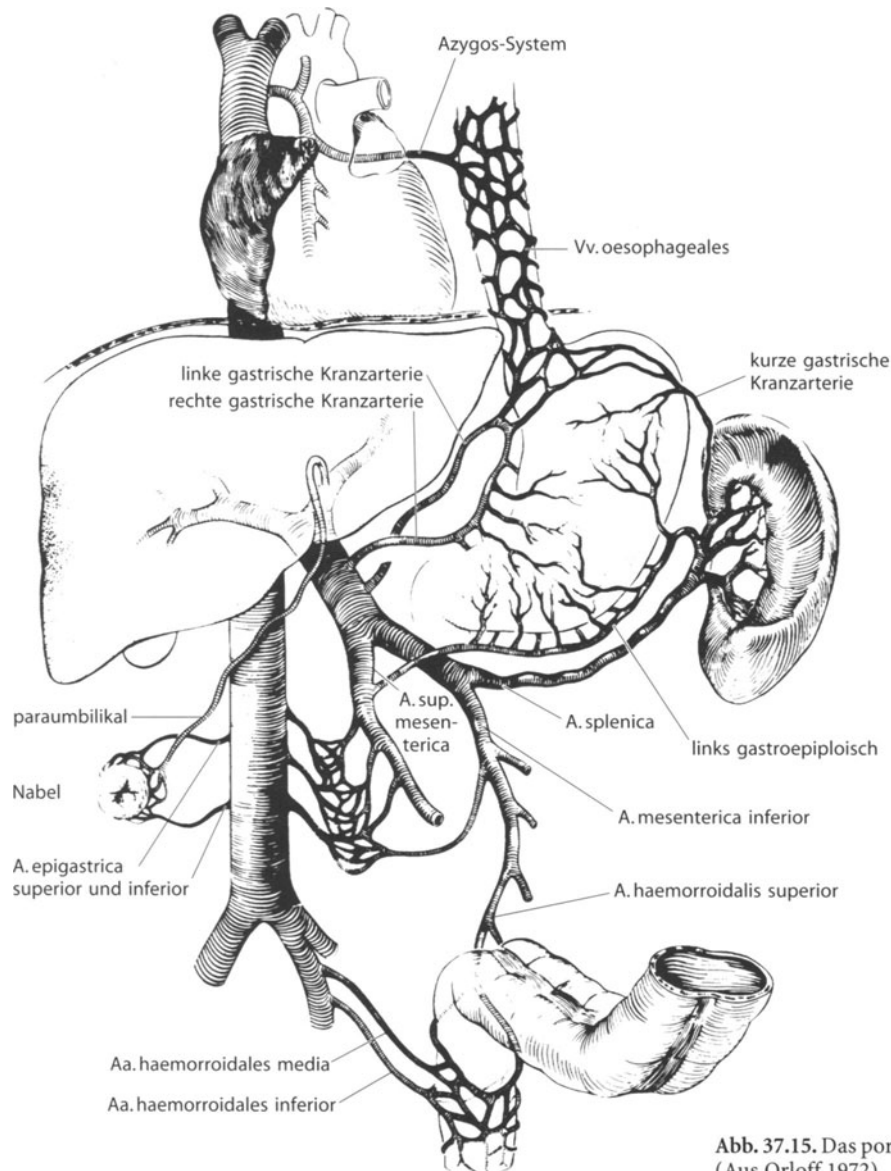


Abb. 37.15. Das portosystemische Kollateralsystem. (Aus Orloff 1972)

Ursachen der portalen Hypertension

- Prähepatisch
 - Okklusion der Portalvene
 - Milz-Venenthrombose
- Intrahepatisch
 - Primäre hepatische Pathologie: Zirrhose, kongenitale Fibrose, Amyloidose, Sarkoidose, hepatozelluläres Karzinom
 - Chronische Hepatitis
 - Akute Hepatitis
 - Schistosomiasis
- Posthepatisch
 - Budd-Chiari-Syndrom

Indikationen zur operativen Behandlung

Im Zeitalter des transjugulären intrahepatischen portokavalen Shunts (TIPS) und der Lebertransplantation werden die klassischen chirurgischen Shunts und Devaskularisationsoperationen seltener durchgeführt. Beim Patienten mit Komplikation der portalen Hypertension muss jeder Therapieentscheid auf der Child-Pugh-Klassifikation und auf der vermuteten pathologischen Ursache – sei sie bedingt durch eine Lebererkrankung oder durch einen prähepatischen Block – gründen. Die Child-Pugh-Klassifikation eignet sich sehr gut, um die Patienten in verschiedene Schweregrade der Leberfunktionsstörung einzuteilen und den

Tabelle 37.6. Child-Pugh-Klassifikation

Klinische Parameter	Einteilung	Score
Enzephalopathie	Fehlt	1
	I/II	2
	III/IV	3
Aszites	Fehlt	1
	Wenig	2
	Massiv	3
Bilirum [mg/dl]	2	1
	2–3	2
	>3	3
Albumin [g/dl]	3,5	1
	2,8–3,5	2
	2,8	3
Prothrombin-Wert [%]	50–100	1
	30–50	2
	<30	3

Child A=4–6 Punkte, Child B=7–9 Punkte, Child C=>10 Punkte

postoperativen Outcome zu prognostizieren (Tabelle 37.6; Pugh 1973). Die derzeitigen Indikationen zur operativen Behandlung der portalen Hypertension sind grundsätzlich alle Kandidaten für eine Lebertransplantation, bei denen aber konservative Behandlung und TIPS zur Kontrolle der Varizenblutung fehlgeschlagen haben oder Patienten, die keine Kandidaten zur Lebertransplantation sind, bei denen die herkömmliche Behandlung zur Blutungskontrolle nicht erfolgreich war. Patienten mit unkontrollierbarer Varizenblutung und solche, die nicht Kandidaten für ein TIPS sind, können ebenfalls für eine dringliche operative Behandlung in Erwägung gezogen werden (vgl. Abschnitt 37.2).

TIPS

Jede Diskussion über die chirurgische Therapie der portalen Hypertension wäre nicht vollständig ohne den Einbezug der TIPS-Anlage, da sie die klassischen operativen Behandlungen der Komplikationen der portalen Hypertension bei Patienten mit Lebererkrankung ersetzt hat (vgl. Abschnitt 37.3.1). Heutzutage wird der TIPS als Überbrückung zur Lebertransplantation empfohlen bei Patienten, bei denen andere konventionelle Modalitäten zur Blutungskontrolle (Sklerotherapie, endoskopisches Banding) fehlgeschlagen haben. Andere Indikationen zum TIPS sind therapierefraktärer Aszites, portale Gastropathie und das hepatorenale Syndrom (Coldwell 1995). Der TIPS hat die Notwendigkeit notfallmäßiger chirurgischer Eingriffe praktisch eliminiert (vgl. Abschnitt 37.2). Ein großer Vorteil des TIPS als effektive Notfallmaßnahme bei der Varizenblutung ist seine vergleichsweise niedrige Mortalität. Der portale Venendruck kann mit dem TIPS effektiv unter

12 mmHg gesenkt werden und im Falle einer aktiven Blutung vereinfacht dies die selektive angiographische Embolisation einzelner Varizen in der gleichen Sitzung (Rössle 1994). Komplikationen des TIPS beinhalten eine Verschlechterung der Leberfunktion als Folge des portalvenösen Shuntings und die Enzephalopathie. Leider ist die Durchgängigkeitsrate der gelegten Stents limitiert. Der Einsatz des TIPS bei Patienten, die nicht Kandidaten für die Lebertransplantation sind, ist kontrovers, weil die Langzeitdurchgängigkeit nur durch multiple Reinterventionen aufrecht gehalten werden kann. Shunt dysfunktionsraten bis zu 60% wurden innert der ersten 6 Monate nach Anlage beobachtet (Skeens 1995). Ein schlecht platzierter Stent kann bei einer späteren Lebertransplantation erhebliche Probleme bereiten. Liegt er mit einem Ende in der V. cava, so kann es unmöglich sein, die suprahepatische Kaval-klemme zu setzen. Liegt er in der V. portae, so kann er die Pfortaderanastomose komplizieren (Clavien 1998).

Operationen

Im Lichte des postoperativen Risikos einer hepatischen Dekompensation und anderer postoperativer Morbidität müssen Patienten mit schwerer Lebererkrankung für chirurgische Eingriffe ohne Lebertransplantation sehr sorgfältig ausgewählt werden. Der Schlüssel zur Anwendung der korrekten Operationsmethode ist die Abwägung des Schweregrads der hepatischen Dysfunktion gegenüber dem Risiko einer erneuten Varizenblutung. Shuntoperationen sind deshalb ideal für Patienten mit einer guten Leberfunktion (Child-Klassifikation A, also keine Transplantationskandidaten), bei denen die konservative Therapie einschließlich der interventionellen Endoskopie nicht erfolgreich war.

Chirurgische Shunts

Sie werden in die 3 Typen total, partiell und selektiv eingeteilt.

- **Totale Shunts.** Diese führen zur kompletten Diversion des Blutflusses weg von der portalen zur systemischen Zirkulation. Der portokavale Shunt ist das klassische Beispiel eines totalen Shunts, der entweder durch eine End-zu-Seit- oder durch eine Seit-zu-Seit-Anastomose zwischen der Portalvene und der V. cava inferior bewerkstelligt wird (Abb. 37.16 und 37.17). Die komplette Diversion des Blutflusses bedeutet eine maximale Protektion gegen eine Varizenrezidivblutung und wirkt am besten auf die Rückbildung von therapierefraktärem Aszites. Die Shuntanlage ist technisch relativ einfach und wurde früher als optimale Dekompressionsmethode für Notfalleingriffe empfohlen (Orloff 1986). Hauptnachteil dieses Shunts ist das große Risiko

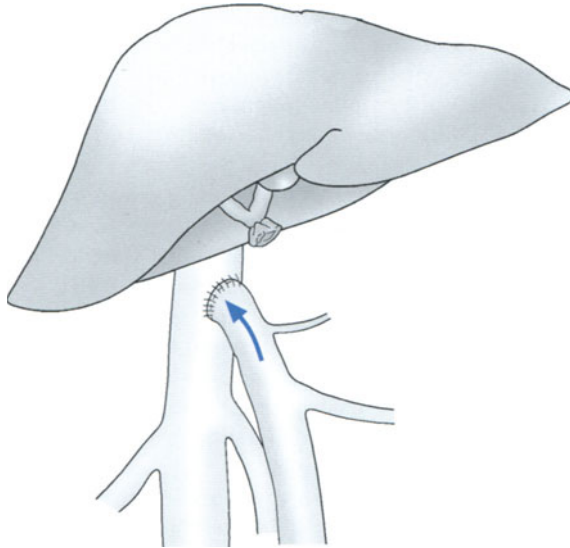


Abb. 37.16. End-zu-Seit portokavalen Shunt

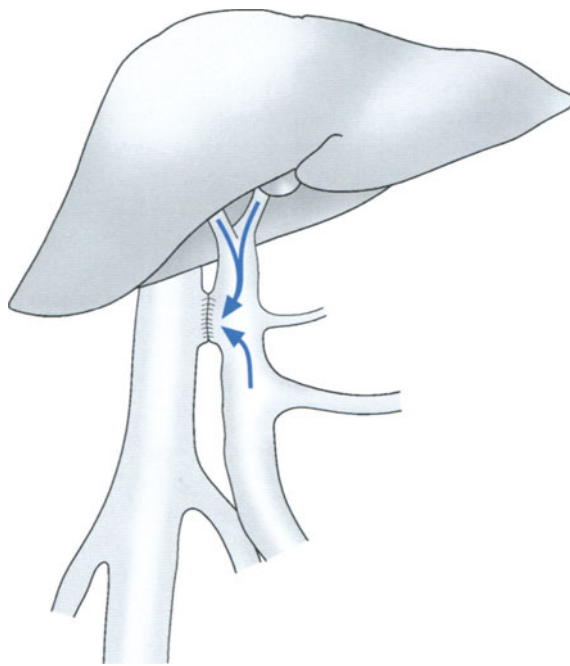


Abb. 37.17. Seit-zu-Seit portokavalen Shunt

der postoperativen Enzephalopathie. Er sollte deshalb nur bei Patienten mit kompensierter Zirrhose (Child A oder B ohne Aszites) angewendet werden. Bei Kandidaten zur Lebertransplantation sollte er hingegen vermieden werden. Der portokavale Shunt ist bei Patienten mit limitierter hepatischer Reserve mit einer deutlichen Verschlechterung der Leberfunktion assoziiert. Unlängst wurde diese Operation durch den TIPS, dem hämodynamischen Äquivalent des portokavalen Shunts, ersetzt.

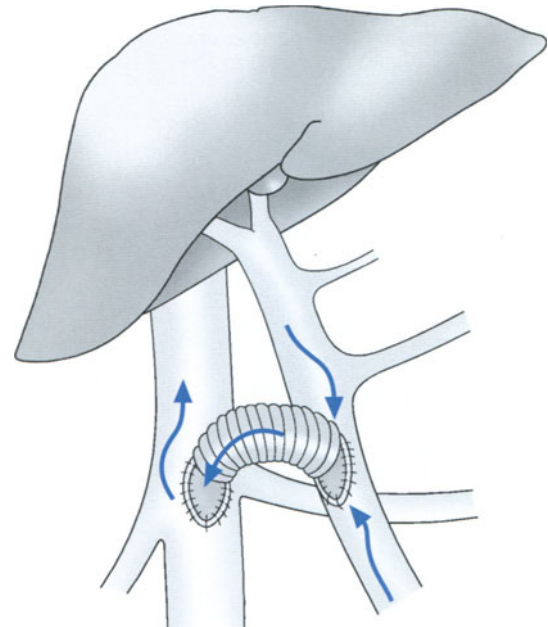


Abb. 37.18. Mesokavaler Shunt mit Interposition einer großlumigen Prothese (19–22 mm)

Ein anderer Typ eines totalen Shunts stellt der mesokavale Shunt dar. Er wird in der Regel mit einem großlumigen Dacron-Interponat mit Durchmesser 19–22 mm zwischen der V. mesenterica superior am Ansatz der Radix mesenterii und der V. cava inferior gebildet (Abb. 37.18; Lillemoe 1990). Dieses Shuntverfahren ist besonders indiziert bei Patienten mit Varizenblutung, die eine Obstruktion des venösen Ausflusses aus der Leber aufweisen (Budd-Chiari-Syndrom), für solche, die eine spätere Lebertransplantation benötigen oder bei Kindern mit portaler Hypertension, bei denen wegen des kleinen Venenkalibers ein splenorenal Shunt technisch nicht möglich ist. Der mesokavale Shunt ist auch wirksam bei Patienten mit portalvenöser Thrombose. Im Gegensatz zum portokavalen Shunt kompliziert der mesokavale Shunt eine spätere Lebertransplantation nicht. Anlässlich einer Transplantation kann er entweder mit dicken Ligaturen oder mit einem vaskulären Klammergerät leicht aufgehoben werden.

■ **Partielle Shunts.** Sie erhalten die portale Perfusion leberwärts, indem sie den portalvenösen Druck senken. Ziel der partiellen Shunts ist, einer Progression der Leberfunktionsstörung entgegen zu wirken, indem sie das Varizenblutungsrisiko senken. Der gebräuchlichste partielle Shunt ist der kalibrierte mesokavale Shunt in einer H-Position zwischen der V. mesenterica superior und der V. cava inferior (Collins 1994). Er wird entweder mit einer 8–15 mm großen Dacron-Prothese, mit einer wandverstärkten Polytetrafluoroäthylen-(PTFE-)Prothese oder als autologe Vene aus der Jugula-

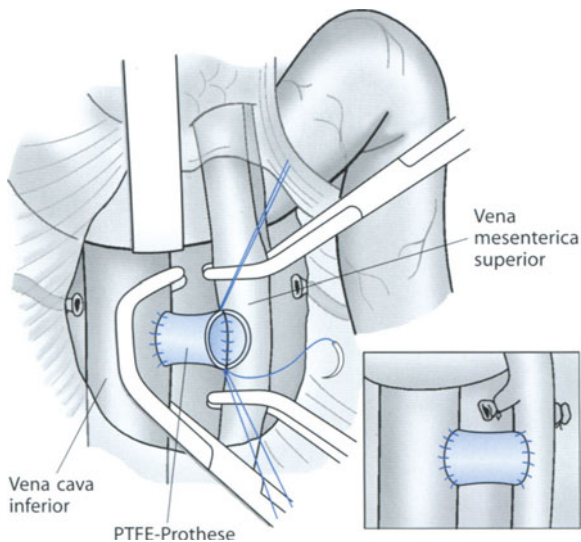


Abb. 37.19. Mesokavaler H-Shunt (partieller Shunt) mit ringverstärkter PTFE-Prothese 8–15 mm

ris interna gebildet (Abb. 37.19). Weil der Shuntdurchmesser relativ klein ist, kommt es nicht zur kompletten Diversion des portalen Flusses weg von der Leber wie beim konventionellen mesokavalen Shunt. Auch er tangiert die Porta hepatis nicht und interferiert nicht mit einer späteren Lebertransplantation. Vorteil dieses Shunts ist ein niedrigeres Risiko der Enzephalopathie. Sein Nachteil ist das höhere Risiko der Shuntthrombose wegen seines kleineren Durchmessers. Die Einjahres-Durchgängigkeitsrate dieses Shunttyps beträgt 70% (Collins 1994).

Als Alternative dazu kann eine kleinlumige Interposition einer PTFE-Prothese zwischen Portalvene und V. cava erfolgen (Abb. 37.20).

■ **Selektive Shunts.** Sie führen zur selektiven Dekompression gastroösophagealer Varizen, indem sie den portalen Venenfluss erhalten. Der distale splenorenale Warren-Shunt ist der am häufigsten angewendete selektive Shunt für Patienten mit Child-A- oder -B-Leberzirrhose, die keine Transplantationskandidaten sind (Henderson 1992). Für Patienten auf der Transplantationsliste hingegen ist der TIPS die bessere Methode zur Behandlung von Varizenblutung als Überbrückung bis zur Lebertransplantation.

Der Warren-Shunt besteht in einer Anastomosierung zwischen dem milzfernen Ende der V. lienalis mit der linken Nierenvene End-zu-Seit und in einer Unterbrechung aller signifikanten venösen Kollateralen, vor allem im Bereich der V. gastrica sinistra und der V. gastroepiploica (Abb. 37.21). Ein präoperatives Angiogramm ist notwendig zur Darstellung der portalvenösen Durchgängigkeit und zur Einschätzung des Kali-

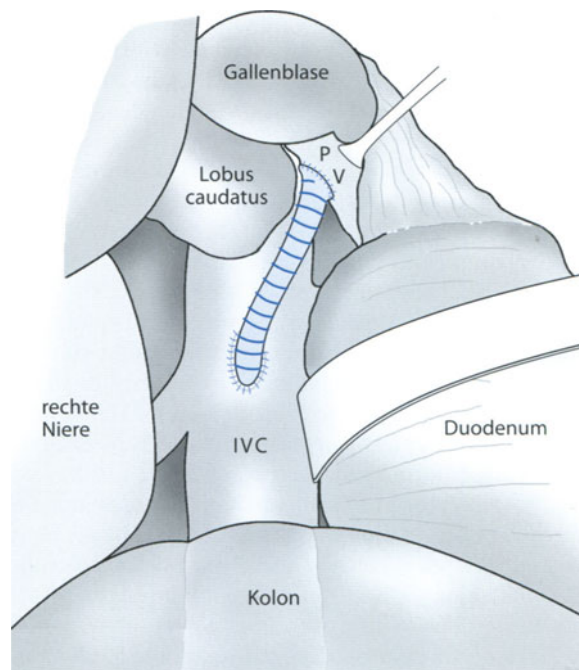


Abb. 37.20. Portokavaler partieller Shunt (H-Graft) mit 8–10 mm dicker, ringverstärkter PTFE-Prothese. (Aus: Colbas et al. 1994)

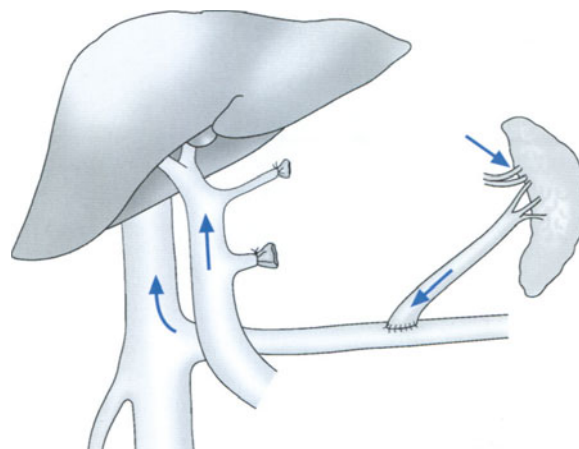


Abb. 37.21. Warren-Shunt (distaler splenorenaler Shunt)

bers der V. lienalis, der größer als 1 cm sein soll. Obwohl Dopplerultraschall oder Duplexuntersuchung im postoperativen Verlauf zur Kontrolle der Durchgängigkeit des angelegten Shunts verwendet werden, sollte diese nichtinvasive Diagnostik nicht zur präoperativen Klärung der venösen Anatomie angewendet werden. Die Qualität der sonographischen Bildgebung ist bekanntlich untersucherabhängig. Dieser selektive portosystemische Shunt führt zu einer isolierten Dekompression gastrischer und ösophagealer Varizen, während der portale Hochdruckfluss erhalten bleibt. Das

Verfahren bietet die Vorteile einer niedrigeren Enzephalopathie-Rate und eines geringeren Rezidivblutungsrisiko von weniger als 5 % nach einem Jahr. Bei Patienten mit vorbestehendem Aszites sollte der Warren-Shunt nicht angelegt werden, weil die Ausbildung von Aszites eine der häufigeren Komplikationen des Verfahrens darstellt. Postoperativ auftretender Aszites kann in diesen Fällen relativ einfach behandelt werden mit Natrium- und Flüssigkeitsrestriktion und mit diuretischer Behandlung (Warren 1982).

Patienten mit adäquater oder guter hepatischer Funktion (Child A oder B ohne Aszites) sind zu 90 % frei von erneuter Varizenblutung und zeigen eine Überlebensrate von ca. 75 % nach 5 Jahren (Henderson 1992). Ein Risiko des Warren-Shunts stellt die erhöhte Gefahr einer portalvenösen Thrombose dar. Insbesondere bei Patienten mit äthyltoxischer Zirrhose kann dadurch die Präservierung des portalvenösen Flusses über die Zeit verloren gehen, vor allem wenn sich neue venöse Kollateralen ausbilden. Die Verminderung des portalvenösen Flusses führt in dieser Situation vermehrt zu Pfortaderthrombosen und konsekutiv zu häufigeren Varizenblutungsrezidiven (Henderson 1983). Deshalb wird von manchen Autoren die Anlage eines partiellen mesokavalen H-Shunts zur besseren Langzeitprävention der Rezidivblutung bei äthyltoxischer Leberzirrhose empfohlen (Sarfeh 1994).

Devaskularisationsverfahren

Diese Operationsmethoden gehen die blutenden Varizen direkt an. Früher wurde die ösophageale Transsektion zur Obliteration blutender Ösophagusvarizen verwendet, heutzutage ist diese als notfallmäßige Behandlung unter Verwendung eines zirkulären End-zu-End-Staplers (EEA) notwendig (Wexler 1980; Abb. 37.22a). Die derzeit gebräuchlichste Devaskularisationsmethode stellt jedoch die Sugiura-Operation dar (Sugiura u. Futagawa 1973). Ursprünglich wurde zunächst der intrathorakale Ösophagus durchtrennt und die Devaskularisation des intraabdominalen Ösophagusabschnittes durch Laparotomie vervollständigt. Die Sugiura-Operation basiert auf dem einzigartigen Prinzip der Durchtrennung der Perforansvenen im Bereich der ösophagogastrischen Varizenkonvolute, während sie den Venenplexus der Kollateralen zwischen der V. coronaria und dem Azygosvenensystem erhält. Wichtig dabei ist, dass ösophageale und gastrische Varizen möglichst extensiv ausgeschlossen werden. Der intrathorakale Anteil der Operation besteht in einer wandnahen Devaskularisation der Ösophagusvenen, wobei die periösophagealen Venenplexus unangetastet bleiben. Der Ösophagus wird also von allen einsprossenden Venen, beginnend auf der Höhe der V. pulmonalis bis nach kaudal über den gastroösophagealen Übergang hinaus, befreit. Zuletzt wird der Ösophagus

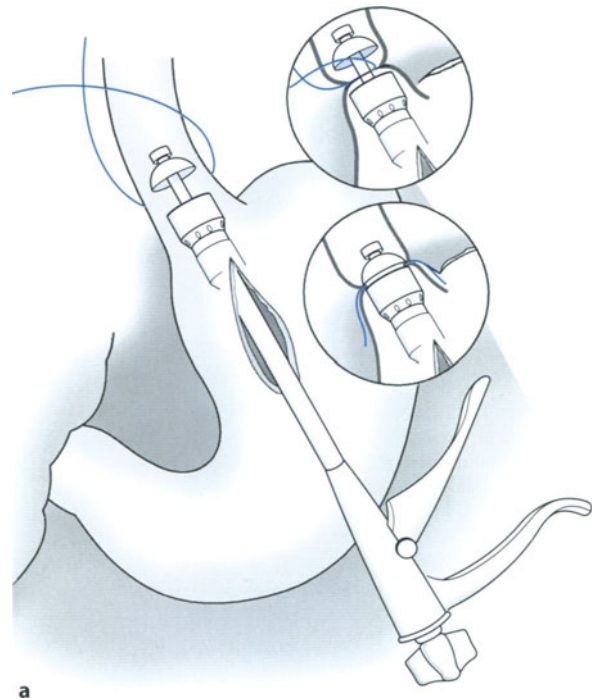
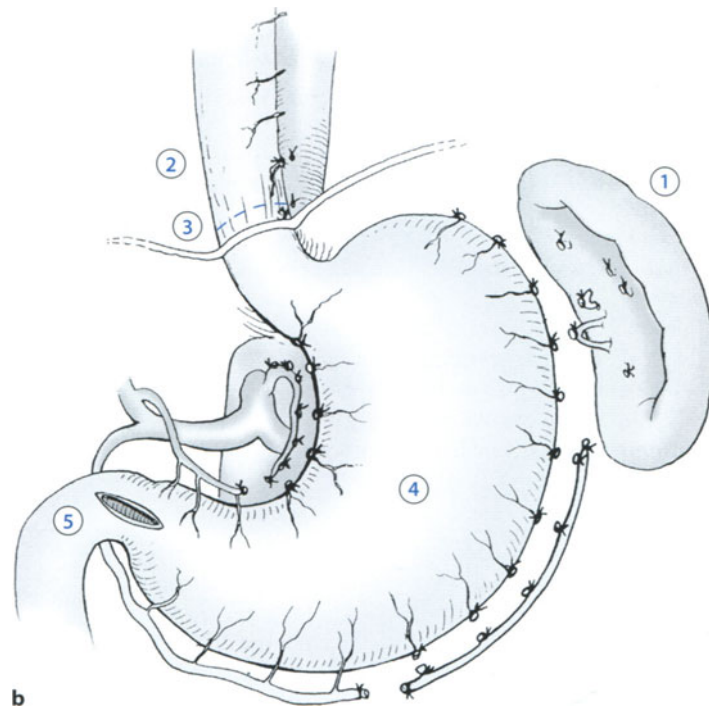


Abb. 37.22. a Ösophageale EEA-Stapler-Transsektion. (Aus Wexler 1980)

durchtrennt und mit Einzelknopfnähten reanastomosiert. Die abdominale Phase der Operation devaskularisiert den gastroösophagealen Übergang und den Magen weiter aboral entlang des Omentum minus und entlang der großen Kurvatur. Als Folge der trunkulären Vagotomie muss eine vordere Pyloroplastik durchgeführt werden. In der Regel wird zusätzlich splenektomiert. Möglichst alle Venenkollateralen zwischen dem portalvenösen und dem Azygosystem sollten erhalten werden (Sugiura 1973). Sugiura u. Futagawa publizierten 1977 die Resultate von 276 Patienten mit ihrer Operationsmethode. Dabei wurden 224 Patienten elektiv und 52 notfallmäßig zur Kontrolle der Varizenblutung operiert. Die operative Mortalität betrug 3 % und in einer Nachbeobachtungsperiode von 1–10 Jahren wurde eine Rezidivvarizenblutung in nur 2,3 % der Fälle registriert. Das aktuelle Überleben der Patienten betrug 83 %. Dabei bestand eine signifikante Korrelation zwischen der Mortalität und dem Schweregrad der Leberdysfunktion zum Zeitpunkt der Operation. Child-A- und -B-Patienten hatten ein Überleben von 95 bzw. 87 %, während die Child-C-Patienten eine Überlebensrate von 57 % aufwiesen. Eine postoperative Enzephalopathie wurde in keinem Fall beobachtet. Eine Follow-up-Serie wurde 1984 publiziert mit zusätzlichen 671 Patienten, die eine operative Mortalität von 4,9 % aufwiesen. Diese korrelierte mit dem Schweregrad der Leberfunktionsstörung. Patienten mit Child-C-Zirrhose hatten eine operative Mor-

Abb. 37.22. b Modifiziertes Sugiura-Verfahren angewandt an der Duke-Universität: Dieses Verfahren beinhaltet Splenektomie (1), extensive ösophageale Devaskularisation (2), ösophageale Transsektion mit EEA-Stapler via kleiner anteriorer Gastrotomie (3), extensive gastrische Devaskularisation (4) und Pyloroplastik (5). Die Pyloroplastik wird durchgeführt wegen der trunkulären Vagotomie im Zusammenhang mit der ösophagealen Transsektion. Abschluss der Operation ist die Implantation einer jejunalen Ernährungs- sonde, hier nicht gezeigt



talität von 20% und ein Langzeitüberleben von nur 53% (Sugiura u. Futagawa 1984).

Als Folge der exzellenten Resultate von Sugiura wurde die Devaskularisationsoperation von vielen Chirurgen außerhalb von Japan übernommen. Die Ergebnisse von Zentren außerhalb Japans sind allerdings sehr unterschiedlich. Viele Chirurgen wenden eine modifizierte Sugiura-Operation an, die durch einen alleinigen transabdominalen Zugang die Devaskularisation inkl. Durchtrennung und Reanastomosierung des Ösophagus in einem Schritt vornimmt (Ginsberg 1982). An der Duke-Universität haben wir ein modifiziertes Sugiura-Verfahren entwickelt (Abb. 37.22b). Nach oberer medianer Laparotomie werden Kardia und intraabdominaler Ösophagus weit mobilisiert. Eine Splenektomie wird als Teil der gastrischen Devaskularisation vorgenommen. Periösophageal einsprossende Venen werden sorgfältig durchtrennt, während zum Azygos ziehende periösophageale Kollateralvenen, die durch den Hiatus oesophagei ziehen, geschont werden. Durch den alleinigen abdominalen Zugang kann die Devaskularisation nicht so weit nach kranial bis zur unteren Pulmonalvene getrieben werden, wie dies Sugiura ursprünglich beschrieben hatte. Durch den transhiatalen Zugang zum Ösophagus kann jedoch die Devaskularisation in einer adäquaten Länge von 6–10 cm realisiert werden. Der Ösophagus wird mit Hilfe eines EEA-Staplers vorgenommen, indem dieser durch eine vordere Gastrotomie eingeführt und ca. 5 cm oral des gastroösophagealen Überganges abgefeuert wird (Abb. 37.22a). Die

Operation wird nach Entnahme einer Leberbiopsie und nach Implantation einer jejunalen Ernährungs- sonde abgeschlossen. Seit 1993 wurden 15 Patienten im Alter zwischen 11 und 57 Jahren mit einer modifizierten Sugiura-Operation an der Duke-Universität behandelt. Nach einer mittleren Nachbeobachtungsperiode von 14 Monaten (6 Monate bis 3 Jahre) sind alle 15 Patienten am Leben und zeigen weder ein Blutungsrezidiv noch eine Enzephalopathie. Indikationen für ein modifiziertes Sugiura-Verfahren sind Patienten, die weder für einen Warren-Shunt noch für eine Lebertransplantation in Frage kommen, wenn eine portalvenöse oder splanchnische Thrombose besteht, wenn ein früherer chirurgisch angelegter Shunt thrombosiert ist oder wenn bereits früher eine Splenektomie erfolgte (s. Übersicht). Der Erfolg einer solchen Devaskularisationsoperation bei Patienten mit Ösophagusvarizenblutung ist abhängig von einer sorgfältigen Patientenselektion und der richtigen Festlegung des Operationszeitpunktes. Tabelle 37.7 fasst die Resultate dieser Operation in Abhängigkeit vom Child-Status und dem Zeitpunkt der Operation zusammen

Tabelle 37.7. Mortalitätsrate nach Child-Klassifikation bei Patienten nach elektiver Sugiura-Operation. (Nach Orozco et al. 1992)

Child-Klassifikation [n]	Operative Mortalität [%]
A (63)	12
B (32)	31
C (5)	80

(Orozco 1992). Wie bei jedem operativen Verfahren zur Behandlung der Komplikationen der portalen Hypertension außer der Lebertransplantation hängt das operative Resultat direkt von der hepatischen Reserve ab.

Bedingungen und Indikationen für das Sugiura-Verfahren bei Patienten mit therapierefraktärer Varizenblutung

- Child-A- oder B-Klassifizierung
- Kein Aszites
- Kein Kandidat für Warren-Shunt oder Lebertransplantation
- Portalvenöse oder splanchnische Thrombose
- Misslungener chirurgischer Shunt
- Vorhergehende Splenektomie

Zusammenfassung

Bei der Verfahrenswahl müssen die hepatische Funktionsreserve der Patienten (Child-Klassifikation) sowie der natürliche Verlauf der zugrunde liegenden Lebererkrankung in Erwägung gezogen werden. Als Ergänzung zum Algorithmus für die Behandlung der akuten Varizenblutung (s. Abb. 37.14) werden hier die Behandlungsrichtlinien zur elektiven Therapie der Varizenblutung aufgeführt (Abb. 37.23). Child-C-Patienten oder solche mit einer Lebererkrankung, die in Richtung Leberversagen führt, sollten zur Evaluation in ein Transplantationszentrum geschickt werden. Dabei kann ein TIPS die Wartezeit bis zur Transplantation überbrücken. Patienten mit Child-A- oder -B-Erkrankungen ohne Aszites mit Komplikationen der Varizenblutung und Patienten, bei denen die Lebererkrankung nicht als rasch progredient eingestuft wird, sollten in therapierefraktären Fällen für einen Warren-Shunt mit einem präoperativen Angiogramm evaluiert werden. Falls das Angiogramm eine venöse Anatomie aufdeckt, die nicht für den splenorealen Shunt geeignet ist, soll-

te eine Devaskularisationsoperation (modifiziertes Sugiura-Verfahren) in Erwägung gezogen werden. Child-A- oder -B-Patienten mit rasch progredienter Lebererkrankung sollten für eine Transplantation evaluiert werden. Child-B-Patienten mit Aszites oder alle Child-C-Patienten sollten nach Evaluation durch ein multidisziplinäres Team der Lebertransplantation zugeführt werden. Child-C-Patienten, die keine Kandidaten zur Lebertransplantation sind, sollten einen TIPS und eine sorgfältige Nachkontrolle erhalten. Werden diese spezifischen Richtlinien zur Patientenselektion und zur Festlegung des Operationszeitpunktes korrekt angewendet, können chirurgische Shunts, Devaskularisationsoperationen und Leberersatztherapien wirksam und sicher bei Patienten mit Komplikationen der portalen Hypertension angewendet werden.

Literatur

Benoit JNGD (1986) Splanchnic hemodynamics in chronic portal hypertension. *Semin Liver Dis* 6:287-98
 Bosch JMR, Kravetz D et al. (1986) Hemodynamic evaluation of the patients with portal hypertension. *Semin Liver Dis* 6:309-317
 Childs C (1953) Eck's fistula. *Surg Gynecol Obstet* 96:375-376
 Clavien PA, Selzner M, Tuttle-Newhall JE et al. (1998) Liver transplantation complicated by misplaced TIPS in the portal vein. *Ann Surg* 227(3):440-445
 Colbas JC et al. (1994) Narrow diameter portacaval shunt for the management of variceal bleeding. *W J Surg* 18:211-215
 Coldwell DRE, Rees CR et al. (1995) Multicenter investigation of the role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. *Rad* 196:335-340
 Collins JCRE, Sarfeh IJ (1994) Narrow-diameter portacaval shunt for management of variceal bleeding. *W J Surg* 70:211-215
 Ginsberg RJWP, Strasberg SM (1982) The Sugiura procedure for bleeding esophageal varices: modification. *Can J Surg* 25(3):325-339

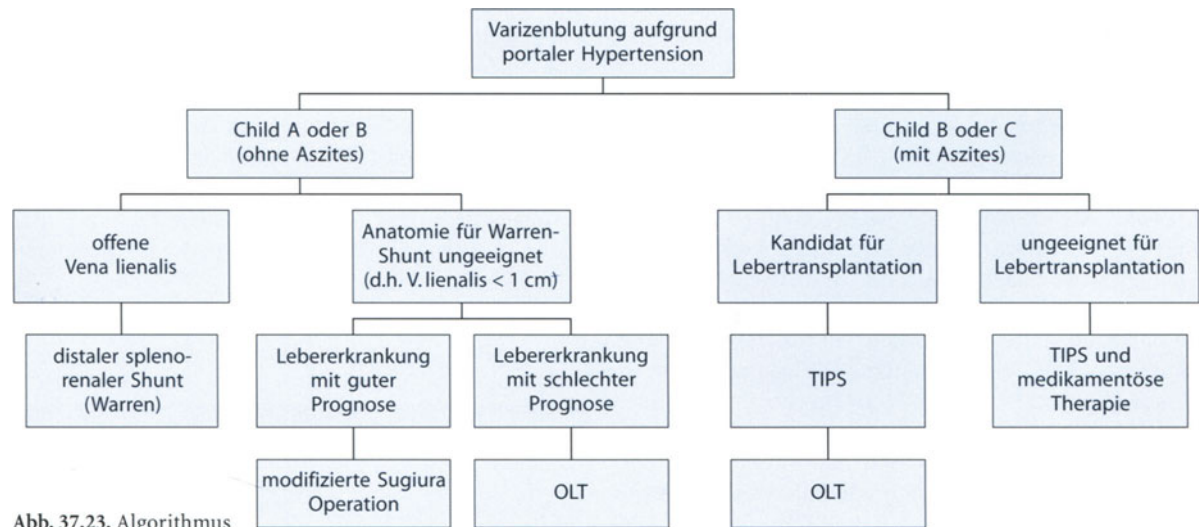


Abb. 37.23. Algorithmus

- Hahn MMO, Nencki M, Pavlov J (1893) Die Eck'sche Fistel zwischen der unteren Hohlvene und der Pfortader und ihre Folgen für den Organismus. Arch Exp Pathol Pharmacol 32:162–210
- Henderson JMGT, Hooks MA et al. (1992) Selective shunt in the management of variceal bleeding in the era of liver transplantation. Ann Surg 216(3):248–255
- Henderson JMMW, Wright-Bacon L et al. (1983) Hemodynamic differences between alcoholic and non-alcoholic cirrhotic following distal splenorenal shunt. Ann Surg 198:325
- Klein AS (1990) Diagnosis and management of the Budd-Chiari syndrome. Am J Surg 160:128–133
- Lillemoe KD (1990) The interposition mesocaval shunt. Surg Clin N Am 70:379–394
- Orloff MJ (1972) The biliary system. In: Sabiston DS (ed) Textbook of surgery, 10th edn. W.B. Saunders, Philadelphia, p 1009
- Orloff MJ, Greenberg AG (1986) Prospective randomized trial of emergency portacaval shunts and medical therapy in unselected cirrhotic patients with bleeding varices. Gastro 90:1754
- Orozco HMM, Takahashi T, Hernandez-Ortiz, Capellan JF, Garcia-Tsao G (1992) Elective treatment of bleeding varices with the Sugiura operation over 10 years. Am J Surg 163:585–589
- Pugh RNH, Dawson JL et al. (1973) Transection of the oesophageal varices. Br J Surg 60:646–664
- Rikkers L (1990) Definitive therapy for variceal bleeding: a personal view. Am J Surg 160:80–85
- Rikkers L (1987) Bleeding esophageal varices. Surg Clinics NA 67:475–488
- Rössle MHK, Ochs A et al. (1994) The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for variceal bleeding. New Engl J Med 330:165–171
- Sarfeh IJ (1994) Partial versus total portacaval shunt in alcoholic cirrhosis: results of a prospective randomized clinical trial. Ann Surg 219:352–361
- Skeens JSC, Dake M (1995) Transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Ann Rev Med 46:95–102
- Sugiura M (1973) A new technique for treating esophageal varices. J Thorac Cardiovasc Surg 66:677
- Sugiura M, Futagawa S (1977) Further evaluation of the Sugiura procedure in the treatment of esophageal varices. Arch Surg 112:1317
- Sugiura M, Futagawa S (1984) Esophageal transection with paraesophagogastric devascularizations (the Sugiura procedure) in the treatment of esophageal varices. World J Surg 8:673
- Warren WD, Henderson JM et al. (1982) Ten years' portal hypertensive surgery at Emory. Ann Surg 195:530
- Wexler MJ (1980) Treatment of bleeding esophageal varices by transabdominal esophageal transection with the EEA stapling instrument. Surgery 88(3):406

kommt die Parazentese mit i.v.-Albuminersatz zum Zuge. Bei Versagen dieser Maßnahmen (therapieresistenter Aszites) steht heute mit der interventionell-radiologischen Einlage eines transjugulären portosystemischen Shunts (TIPS) eine Methode mit relativ günstigem Risiko-Nutzen-Verhältnis zur Verfügung.

Grundlagen der Therapie

50–60% aller Zirrhotiker entwickeln im Verlaufe ihrer Lebererkrankung Aszites (Giné et al. 1987). Aszites prädisponiert zu komplikationsträchtigen Folgezuständen: Zwerchfellhochstand, Pleuraerguss (hepatischer Hydrothorax) mit konsekutiven Atembeschwerden und infektgefährdeten, minderbelüfteten basalen Lungenabschnitten, (Umbilikal-)Hernien und spontan bakterieller Peritonitis. Das mediane Überleben eines Zirrhotikers nach Auftreten von Aszites beträgt 2 Jahre (D'Amico et al. 1986); bei Auftreten von Aszites muss deshalb grundsätzlich geprüft werden, ob die Indikation zur orthotopen Lebertransplantation gegeben ist, der einzigen Therapieoption, die nicht nur das Symptom Aszites angeht, sondern das Grundleiden beseitigt und damit das Überleben beeinflusst (Abb. 37.24).

■ **Differentialdiagnose.** Zur Unterscheidung einer portalhypertensiven von einer neoplastischen oder entzündlichen Aszitesgenese hat sich der Serum-Aszites-Albumin-Gradient als zuverlässigster Parameter erwiesen (Runyon et al. 1992). Liegt die Differenz zwischen Serum-Albumin und Aszites-Albumin Konzentration < 11 g/l kommt außer einer leicht klinisch ausschließbaren kardialen Ursache praktisch nur eine portalhypertensive Genese in Frage; bei einer entzündlichen oder neoplastischen Aszitesursache ist der Serum-Aszites-Albumin-Gradient praktisch immer > 11 g/l. Deshalb (und zum Ausschluss einer spontan bakteriellen Peritonitis; s. unten) soll die Indikation zur diagnostischen Punktion bei neu aufgetretenem Aszites oder bei jeder klinischen Verschlechterung eines Zirrhotikers mit Aszites großzügig gestellt und im Punktat minimal Albumin, Zellzahl (inkl. Differenzierung) und Bakteriologie bestimmt werden. Eine lege artis durchgeführte diagnostische Aszitespunktion birgt auch bei portaler Hypertonie und eingeschränkten Gerinnungsverhältnissen kaum Risiken.

■ **Pathophysiologie.** Zwei Mechanismen lassen beim Zirrhotiker Aszites entstehen:

- Ein wegen portaler Hypertonie und Hypalbuminämie erhöhter Nettofiltrationsdruck presst vermehrt Plasma aus dem Kapillarbett des Pfortaderkreislaufs ins Interstitium;
- die hyperdynamische Zirkulation des Zirrhotikers aktiviert gegenregulatorisch das Renin-Angiotensin-AL

37.4

Therapie des Aszites bei Leberzirrhose

37.4.1

Konservative Therapie

E.L. RENNER

Die konservative Therapie mit Einschränkung der Na⁺-Zufuhr und Diuretika (Aldosteron-Antagonisten) ist bei 80–90% der Zirrhotiker mit Aszites erfolgreich. Falls eine rasche Aszitesentlastung notwendig ist,

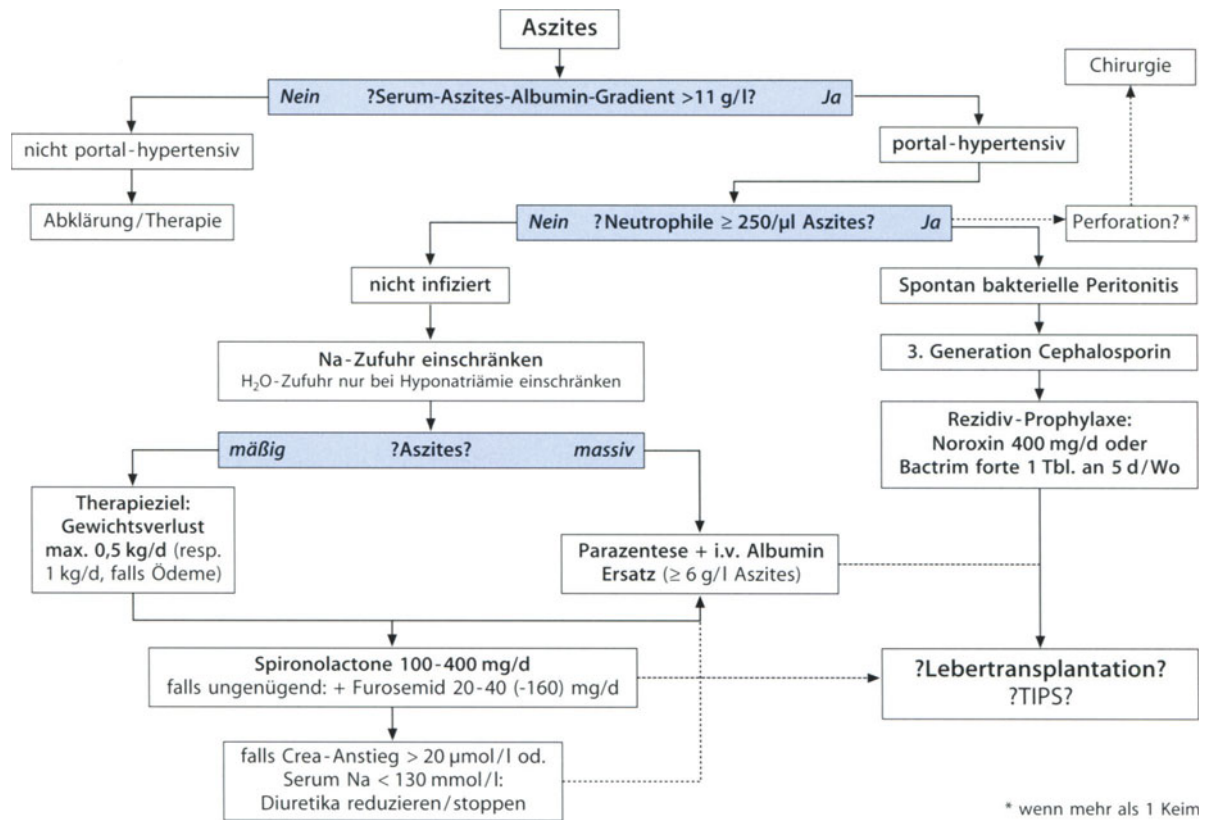


Abb. 37.24. Flussdiagramm zur Diagnose/Therapie des Aszites beim Zirrhotiker. Erläuterungen s. Text

dosteron-System (vgl. Abschnitt 37.1). Ersteres führt zum „Ausschwitzen“ von Flüssigkeit in die freie Bauchhöhle, sobald die Kapazität der Lymphbahnen im Pfortaderstromgebiet überschritten ist, entzieht dem Gefäßsystem laufend Volumen und unterhält somit eine gesteigerte renale Na^+ - und Wasserretention. Das renal retinierte Na^+ und Wasser verschwindet in den Aszites, ein Circulus vitiosus ist etabliert.

Die einzelnen Therapiemodalitäten

Die konservative Therapie zielt deshalb darauf ab, eine negative Na^+ - und damit Flüssigkeitsbilanz zu erzielen. Im klinischen Alltag kommen einer eingeschränkten Na^+ -Zufuhr (Diät) und der diuretischen Therapie mit Aldosteron-Antagonisten die größte Bedeutung zu. Falls eine rasche Aszitesentlastung notwendig ist, kommt die Parazentese mit i.v.-Albuminersatz zum Einsatz. Bei Versagen dieser Maßnahmen (sog. therapierefraktärer Aszites) steht heute mit der interventionell-radiologischen Einlage eines transjugulären portosystemischen Shunts (TIPS) eine Methode mit relativ günstigem Risiko-Nutzen-Verhältnis zur Verfügung, die früher übliche chirurgische Verfahren, wie den pe-

ritoneovenösen Shunt, weitgehend verdrängt hat (vgl. Abschnitt 37.4.2).

■ **Na^+ -arme Diät.** Bereits die Reduktion der nahrungsbedingten Na^+ -Zufuhr von bei uns üblichen 10 g oder mehr auf 3 g (~50 mmol) täglich führt bei ca. 10% der Zirrhotiker zur negativen Na^+ -Bilanz und beherrscht den Aszites (vgl. Gauthier et al. 1986). Beim ambulanten Patienten ist eine solche Einschränkung der Na^+ -Zufuhr aber oft nicht praktikabel (Notwendigkeit zu Kantinen- oder Restaurantessen, Complianceprobleme wegen fadem Geschmack). Meist wird man sich deshalb damit begnügen müssen, die Patienten zu möglichst sparsamem Umgang mit Salz beim Kochen und zum Unterlassen des Nachsalzens bei Tisch bzw. zum Vermeiden speziell Na^+ -reicher Nahrungsmittel (Konserven, Pommes frites etc.) zu motivieren. Die Einschränkung der Na^+ -Zufuhr bleibt aber die erste Stufe jeder Aszitestherapie.

■ **Diuretika.** Ziel der Diuretikatherapie ist es, den Aszites auf ein bezüglich Lebensqualität erträgliches Maß zu reduzieren. Dabei soll das Körpergewicht täglich um max. ~0,5 kg (falls periphere Ödeme fehlen) bzw. ~1 kg (falls periphere Ödeme vorhanden sind) reduziert wer-

den. Dies deshalb, da Aszites mit einer maximalen täglichen Rate von 0,5 l, periphere Ödeme mit einer solchen von 1 l ins Gefäßsystem mobilisiert werden können (Shear et al. 1970; Pockros et al. 1986). Bei Überschreiten dieser Grenzwerte und/oder vollständigem Ausschwemmen des Aszites droht infolge Abnahme des intravasalen Volumens die prärenale Niereninsuffizienz.

Entsprechend dem pathophysiologischen Hintergrund der renalen Na⁺- und Wasserretention (sek. Hyperaldosteronismus) bleiben beim Zirrhotiker Aldosteron-Antagonisten (Spironolactone) die Diuretika der ersten Wahl zur Therapie des Aszites (Pérez-Ayuso et al. 1983). Man beginnt mit einer oralen Dosis von 100 mg Spironolactone täglich und steigert alle paar Tage um 50–100 mg nach Maßgabe der erzielten Gewichtsreduktion bis auf maximal 400 mg täglich (bis der natriuretische Effekt von Spironolactone einsetzt, dauert es 24–48 h). Die Bestimmung von Na⁺- und K⁺-Konzentration in einer Spot-Urinprobe hilft beurteilen, ob der sek. Hyperaldosteronismus bereits vollständig antagonisiert (Urin (Na⁺) ≥ Urin (K⁺)) oder eine Steigerung der Spironolactondosis noch sinnvoll ist. Neben seiner Wirkung als Aldosteron-Antagonist scheint Spironolacton auch eine direkte vasodilatatorische Wirkung im portalen Gefäßbett zu haben und den Pfortader- und Varizendruck zu senken (García-Pagán et al. 1994; Nevens et al. 1996). Wie unter jeder diuretischen Therapie beim Zirrhotiker ist der Nierenfunktion (cave prärenale Niereninsuffizienz) und den Serum-Elektrolyten (cave Hyponatriämie und Hyperkaliämie) Beachtung zu schenken. Wegen seiner antiandrogenen Wirkung kann Spironolactone eine schmerzhafte Gynäkomastie verursachen.

Falls Aldosteron-Antagonisten alleine ungenügend (oder zu wenig rasch) wirken, können kleine Dosen eines Schleifendiuretikums zugefügt werden. Man beginnt mit oral 20–40 mg Furosemid täglich und kann allenfalls vorsichtig steigern; eine Dosis von 80–160 mg Furosemid sollte in der Regel nicht überschritten werden. Der Einsatz von Schleifendiuretika produziert beim Zirrhotiker eine relativ hohe Rate an prärenal Niereninsuffizienz und Hyponatriämie (Sherlock et al. 1966) und sollte deshalb zurückhaltend und nur unter engmaschiger Kontrolle erfolgen. Das neuere Schleifendiuretikum Bumetanid (5–10 mg p.o. tgl.) scheint beim Zirrhotiker bzgl. Wirkung und Nebenwirkungen besser abzuschneiden als Furosemid (Gerbes et al. 1993; Laffi et al. 1991).

■ Zirrhotiker mit Aszites unter diuretischer Therapie reagieren besonders empfindlich mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion auf eine Therapie mit NSAID. NSAID sollten deshalb in dieser Situation vermieden werden.

■ **Parazentese.** Gilt es Aszites rasch zu mobilisieren, z. B. wegen starkem spannungsbedingtem Dyskomfort

oder pulmonaler Komplikationen, setzt die Wirkung der diuretischen Therapie zu langsam ein und eine Parazentese ist nötig. 6 l Aszites und mehr können wiederholt und ohne Risiko einer (prärenal) Niereninsuffizienz abpunktiert werden, sofern gleichzeitig pro Liter abpunktiertem Aszites ≥ 6 g humanes Serum-Albumin (20%ige Lösung) i.v. infundiert werden (Ginés et al. 1987; Salerno et al. 1987). Andere Plasmaexpander (Dextrane, Gelatinelösungen) sind zwar billiger; es kommt aber in einem signifikant höheren Prozentsatz als nach Substitution mit Albumin zu einer zirkulatorischen Dysfunktion, von der gezeigt wurde, dass sie mit einem signifikant kürzeren Intervall bis zur Rehospitalisation und mit einem signifikant kürzeren Überleben assoziiert ist (Ginés et al. 1996). Albumin scheint deshalb in dieser Situation anderen Plasmaexpandern überlegen. Eine Parazentese sollte immer zusammen mit Einschränkung der Na⁺-Zufuhr und dem Beginn einer diuretischen Therapie durchgeführt werden, um einer raschen Reakkumulation von Aszites entgegenzuwirken (Fernández-Esparrach et al. 1997).

■ **Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt (TIPS).** Falls trotz Ausreizen der diuretischen Therapie Parazentesen in einer für Patient und Arzt unzumutbaren Häufigkeit notwendig werden, kann die interventionell-radiologische Einlage eines TIPS helfen. Diese intrahepatisch angelegte Verbindung zwischen Lebervene und Pfortader entspricht funktionell einem zentralen Seit-zu-Seit-Shunt und kann in einem großen Prozentsatz der Patienten den Druckgradienten zwischen Pfortader und Lebervenen um ≥ 50% des Ausgangswertes oder auf ≤ 12 mm Hg senken. Dadurch wird auch der Bildung von Aszites effektiv entgegenge wirkt: Drei Monate nach TIPS-Einlage waren über 2/3 der Patienten mit therapierefraktärem Aszites trotz massiver Reduktion der Diuretikadosis aszitesfrei (Ochs et al. 1995). Diesen günstigen Effekt gilt es beim einzelnen Patienten gegen die Nebenwirkungen (Auf-treten/Verstärkung einer hepatischen Enzephalopathie in ca. 30%, abhängig vom Schweregrad der vorbestehenden Leberfunktionsstörung) und die Notwendigkeit zur Reintervention wegen Shuntstenosen/-verschlüssen (ca. 50% im ersten Jahr, dann Stabilisierung) abzuwägen (Rössle et al. 1994).

Spezielle Situationen

Von den diversen sekundären Komplikationen des Aszites beim Zirrhotiker seien im Folgenden nur die Hyponatriämie und die spontane bakterielle Peritonitis kurz erwähnt.

■ **Hyponatriämie.** Zirrhotiker mit Aszites weisen im Rahmen ihrer hyperdynamen Zirkulation und humoraler Gegenregulationsmechanismen eine erhöhte Se-

ekretion von antidiuretischem Hormon und damit eine verminderte renale Clearance von freiem Wasser auf (Arroyo et al. 1994; Ginès et al. 1996). Dies kann zu inadäquater renaler Wasserretention und zu einer schweren Verdünnungshyponatriämie führen, insbesondere wenn gleichzeitig die Natriurese durch Diuretika stimuliert wird. Weist ein Zirrhotiker eine Hyponatriämie auf (Serum $\text{Na}^+ < 130 \text{ mmol/l}$), nützt es deshalb nichts, NaCl zu infundieren; der Verdünnungshyponatriämie kann nur durch Einschränkung der Zufuhr von freiem Wasser (keine Glukoselösungen infundieren, Einschränkung der Trinkmenge) und durch (vorübergehende) Reduktion/Absetzen der Diuretika (insbesondere der Schleifendiuretika) begegnet werden. Falls Letzteres zu massiver Aszitesakkumulation führt, muss mit Parazentese und Albuminersatz behandelt werden.

■ **Spontane bakterielle Peritonitis (SBP).** Die SBP, der pathophysiologisch meist eine Durchwanderung von Darmkeimen zugrunde liegt, weist auch heute noch eine hohe Mortalität auf. Prädisponierend sind tiefe Aszites-Albumin-Konzentrationen ($\leq 10 \text{ g/l}$). Im Gegensatz zu anderweitigen Peritonitiden, verläuft die SBP häufig oligo- oder asymptomatisch; nicht selten fehlen peritonitische Klinik (blander Abdominalbefund) und/oder labormäßige Entzündungszeichen (CRP, Leukozyten normal) vollständig und es kommt lediglich zu einer AZ-Verschlechterung und/oder unerklärter Verstärkung einer Enzephalopathie. Beim geringsten Verdacht soll deshalb eine diagnostische Aszitespunktion durchgeführt werden (Zellzahl inkl. Differenzierung, Blutkultur, Öhrchen am Bett beimpfen). Eine Leukozytenzahl $\geq 500/\mu\text{l}$ und/oder eine Granulozytenzahl $\geq 250/\mu\text{l}$ ist diagnostisch. Drittgeneration-Cephalosporine sind zur empirischen antibiotischen Therapie am besten dokumentiert, auch Quinolone und Augmentin sind wirksam (Ginès et al. 1992). Zusätzliche i.v.-Applikation von Albumin (1,5 g/kg Körpergewicht humanes Serum-Albumin zum Zeitpunkt der Diagnose, gefolgt von 1 g/kg Körpergewicht am 3. Behandlungstag) reduziert die Häufigkeit SBP-bedingter Nierenfunktionsstörungen und die Mortalität signifikant (Sort et al. 1999). Nach durchgemachter SBP kommt es innert Jahresfrist bei bis zu 80 % zum Rezidiv. Eine Sekundäprophylaxe mit Quinolonen (Noroxin 400 mg p.o. täglich) oder Trimetoprim-Sulfamethoxazole (eine forte Tablette an 5 Tagen pro Woche) senkt die Rezidivrate auf 10–20 % (Ginès et al. 1990; Singh et al. 1995). Bei Hochrisikopatienten (Aszites-Albumin $\leq 10 \text{ g/l}$) hat sich auch die primäre Prophylaxe als wirksam erwiesen (Singh et al. 1995; Rolachon et al. 1995; Grangé et al. 1998). Sekundäre und primäre SBP Prophylaxe sind kosteneffektiv (Singh et al. 1995; Inadomi et al. 1997).

Literatur

- Arroyo V, Clària J, Saló J et al. (1994) Antidiuretic hormone and the pathogenesis of water retention in cirrhosis with ascites. *Semin Liver Dis* 24:44–54
- D’Amico G, Morabito A, Pagliaro L et al. (1986) Survival and prognostic factors in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 31:468–485
- Fernández-Esparrach G, Guevara M, Sort P et al. (1997) Diuretic requirements after therapeutic paracentesis in non-azotemic patients with cirrhosis. A randomized double-blind trial of spironolactone versus placebo. *J Hepatol* 26:614–620
- García-Pagán JV, Salmerón JM, Feu F et al. (1994) Effects of low-sodium diet and spironolactone on portal pressure in patients with compensated cirrhosis. *Hepatology* 19:1095–1099
- Gauthier A, Levy VG, Quinton H et al. (1986) Salt or no salt in the treatment of cirrhotic ascites: a randomized study. *Gut* 27:705–709
- Gerbes AL, Bertheau-Reitha U, Falkner C et al. (1993) Advantages of the new loop diuretic torasemide over furosemide in patients with cirrhosis and ascites – a randomized, double-blind cross-over trial. *J Hepatol* 17:353–358
- Ginès A, Fernández-Esparrach G, Monescillo A et al. (1996) Randomized trial comparing albumin, dextran 70 and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 111:1002–1010
- Ginès P, Arroyo V, Quintero E et al. (1987) Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites: results of a randomized study. *Gastroenterology* 93:234–241
- Ginès P, Arroyo V, Rodés J (1992) Pharmacotherapy of ascites associated with cirrhosis. *Drugs* 43:317–332
- Ginès P, Jiménez W (1996) Aquaretic agents: a new potential treatment of dilutional hyponatremia in cirrhosis. *J Hepatol* 24:506–512
- Ginès P, Quintero E, Arroyo V et al. (1987) Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 7:122–128
- Ginès P, Rimola A, Planas R et al. (1990) Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 12:716–724
- Inadomi J, Sonnengerg A (1997) Cost-analysis of prophylactic antibiotics in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 113:1289–1294
- Laffi G, Marra F, Buzzelli G et al. (1991) Comparison of the effects of torasemide and furosemide in nonazotemic cirrhotic patients with ascites: a randomized, double-blind study. *Hepatology* 13:1101–1105
- Nevens F, Lijnen P, Van Billoen H et al. (1996) The effect of long-term treatment with spironolactone on variceal pressure in patients with portal hypertension without ascites. *Hepatology* 23:1047–1052
- Ochs A, Rössle M, Hagg K et al. (1995) The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for refractory ascites. *N Engl J Med* 332:1192–1197
- Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R et al. (1983) Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites – relationship between the diuretic response and the activity of the renin-aldosterone system. *Gastroenterology* 83:961–968
- Pockros PJ, Reynolds TB (1986) Rapid diuresis in patients with ascites from chronic liver disease: the importance of peripheral edema. *Gastroenterology* 90:1827–1833
- Rolachon A, Cordier L, Bacq Y et al. (1995) Ciprofloxacin and long-term prevention of spontaneous bacterial peritonitis: results of a prospective controlled trial. *Hepatology* 22:1171–1174

- Rössle M, Haag K, Ochs A et al. (1994) The transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt procedure for variceal bleeding. *N Engl J Med* 330:165–171
- Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA et al. (1992) The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Int Med* 117:215–220
- Salerno F, Badalamenti S, Incerti P et al. (1987) Repeat paracentesis and iv albumin infusion to treat „tense“ ascites in cirrhotic patients: a safe alternative therapy. *J Hepatol* 5:102–108
- Shear L, Ching S, Gabuzda GJ (1970) Compartmentalization of ascites and edema in patients with hepatic cirrhosis. *N Engl J Med* 282:1391–1396
- Sherlock S, Senewiratne B, Scott A et al. (1966) Complications of diuretic therapy in hepatic cirrhosis. *The Lancet* i:1049–1053
- Singh N, Gayowski T, Yu VL et al. (1995) Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a randomized trial. *Ann Int Med* 122:595–598
- Sort P, Navasa M, Arroyo V et al. (1999) Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 341: 403–409

37.4.2

Chirurgische Maßnahmen bei therapieresistentem Aszites

W.A. GANTERT, M. VON FLÜE

Die Therapie des hepatogenen oder malignen Aszites ist primär konservativ. Bei Versagen der konservativen Behandlung kommen prinzipiell drei chirurgische Therapieansätze in Frage: der portosystemische Shunt, der peritoneovenöse Shunt und die Lebertransplantation.

Die erste und letzte Therapieoption werden in den Kapiteln 37.3 und 37.5 eingehend behandelt. Dieses Kapitel diskutiert die Vor- und Nachteile des peritoneovenösen Shunts.

Der peritoneovenöse Shunt besteht aus einem Kunststoffkatheter mit eingebautem Einwegventil. Dieser wird zwischen Peritonealhöhle und zentralem Venensystem implantiert. Dadurch wird ein kontinuierlicher Aszitesrückfluss in das venöse System ermöglicht (Zühlke et al. 1994).

Evaluation der Kathetersysteme

Das erste peritoneovenöse Shuntsystem wurde 1974 von Le Vein beschrieben (LeVein et al. 1974). Seither haben sich mehrere Modifikationen, beruhend auf zwei verschiedenen Wirkprinzipien, durchgesetzt (Feussner et al. 1990):

Der Originalshunt nach LeVein besteht aus einem inerten Kollektorschlauch, der in die Bauchhöhle implantiert und über ein Einwegventil mit einem dünnen Schlauch verbunden ist. Dieser liegt subkutan und leitet den Aszites indirekt in die V. cava. Der Transport ge-

schieht infolge des Druckunterschiedes zwischen Peritonealhöhle und V. cava rein passiv.

Die später beschriebenen Systeme (Denver, Agishi) weisen zusätzlich zum Ventil eine Pumpkammer auf. Diese wird subkutan implantiert und erlaubt durch Druck von außen den aktiven Transport der Aszitesflüssigkeit. Eine weitere Modifikation weist zusätzlich eine Vorkammer auf (Hakim, Guzman), die die perkutane Flüssigkeitsentnahme ermöglicht.

Die Wahl zwischen den einzelnen Kathetersystemen ergibt sich aufgrund folgender Fakten: Der zusätzliche Pumpmechanismus des Denver-Shunts, insbesondere nach Ausgleich des peritoneozentralvenösen Druckgefälles, müsste eigentlich eine regelmäßige Durchströmung des Systems ermöglichen und dadurch einer Shuntokklusion vorbeugen. Die einzige randomisierte Vergleichsstudie zeigt allerdings eine etwas bessere Langzeit-Patency des LeVein-Shunts gegenüber dem Denver-Shunt bei vergleichbarer Komplikationsrate (Fulenwider et al. 1986). Auch eine zusätzliche Titaniumverstärkung der venösen Katheterspitze verbessert die Katheterfunktion des Denver-Shunts nicht (Gines et al. 1995).

Auswahl und Vorbereitung der Patienten

Der peritoneovenöse Shunt ist indiziert als Ultima Ratio bei therapieresistentem Aszites aufgrund einer fortgeschrittenen Leberzirrhose oder aufgrund einer Peritonealkarzinose eines gynäkologischen oder gastrointestinalen Malignoms (Elcherth et al. 1994; Gough et al. 1993; Schölmerich 1991; Schumacher et al. 1994).

Bei Patienten mit malignem Aszites kann in 64–75% der Fälle eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden. Dadurch kann vielen Patienten eine Spitalentlassung und ambulante Weiterbehandlung ermöglicht werden. Eine vermehrte systemische Metastasierung wurde dabei nicht beobachtet (Edney et al. 1989; Gough et al. 1993). Die Implantation eines peritoneovenösen Shunts zur Aszitesbehandlung bei Patienten mit metastasierendem Brust- oder Ovarialkarzinom ist gerechtfertigt: Der Palliationseffekt und die damit verbundene Verbesserung der Lebensqualität ist hier sehr wichtig wegen der deutlich höheren mittleren Überlebenszeit verglichen mit Patienten mit gastrointestinalen Karzinom (Edney et al. 1989).

Nach Shuntanlage sind erhebliche Flüssigkeitsverschiebungen mit Einschwemmen gerinnungsaktiver Substanzen, Stoffwechselprodukte und pathogener Keime in den intravasalen Raum zu erwarten. Deshalb ist ein peritoneovenöser Shunt bei Patienten mit schwerer Leber-, Nieren- oder dekompensierter Herzinsuffizienz, ausgeprägter hepatoportal-Enzephalopathie, generalisierter Gerinnungsstörung sowie Aszitesinfektion kontraindiziert. Die sorgfältige präoperative Abklärung mit Evaluation der kardiorespiratori-

schen, hepatischen, renalen Reserve sowie die Kontrolle der Gerinnungsfunktion mit bakteriologischer Untersuchung und Bestimmung der Leukozytenzahl (<500 Zellen/ mm^3) des Aszites sind unabdingbar (Schumpelick et al. 1993).

Chirurgische Therapie

■ **Katheterimplantation (Zühlke et al. 1994).** Entsprechend evaluierte und vorbereitete Patienten werden in Allgemeinnarkose oder in Lokalanästhesie operiert

(Rückenlage mit angehobenem Oberkörper). Eine antibiotische Prophylaxe ist obligat. Nach Desinfektion und steriler Abdeckung wird über eine kurze Inzision im rechten oder linken Oberbauch das Peritoneum dargestellt und eröffnet. Der peritoneale Katheter des Shunts wird eingeführt (Abb. 37.25) und die Peritonealhöhle mittels Tabaksbeutelnaht abgedichtet. Das Ventil wird auf der Rektusscheide fixiert (Abb. 37.25d) und der venöse Schenkel des Systems subkutan zur rechten Halsseite durchgezogen. Eine zusätzliche Inzision stellt die V. jugularis interna dar. Der venöse Ka-

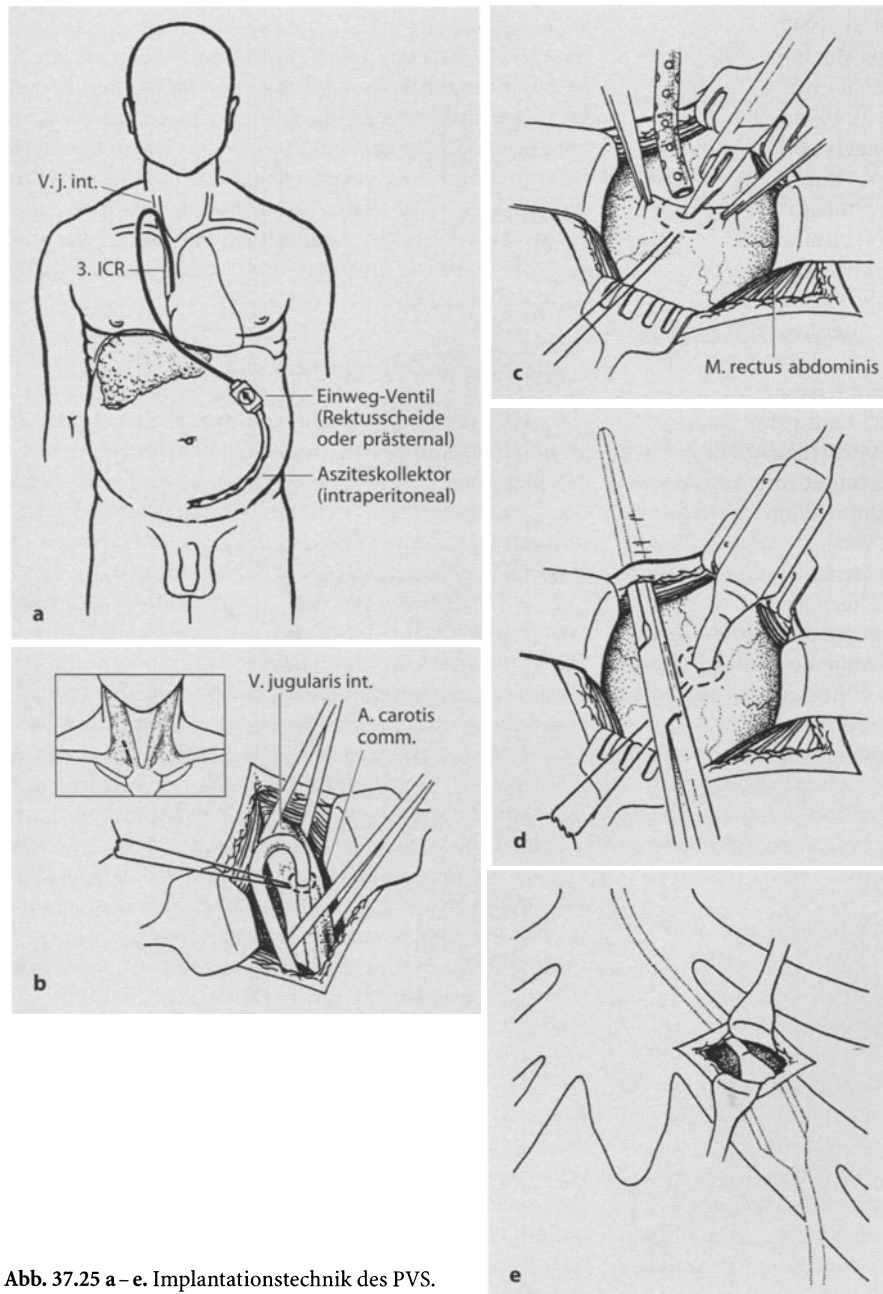


Abb. 37.25 a–e. Implantationstechnik des PVS. Einzelheiten s. Text

theterschenkel wird durch eine zweite Tabaksbeutelnaht in Richtung V. cava superior vorgeschoben (Abb. 37.25b). Intraoperativ muss die korrekte Katheterlage auf Höhe des dritten bis vierten Interkostalraumes radiologisch gesichert werden.

■ **Komplikationen und Ergebnisse.** Trotz der Einfachheit des Eingriffes ist die Anlage eines peritoneovenösen Shunts komplikationsträchtig. Grund dafür ist die schlechte Ausgangslage der schwer kranken Patienten mit fortgeschrittener Leberinsuffizienz. Diese werden postoperativ durch die große Volumenverschiebung sowie durch die shuntspezifischen Komplikationen schwer belastet (Rosemurgy et al. 1992). Dadurch beträgt die perioperative 30-Tage-Mortalität zwischen 5 und 43 % (Arroyo et al. 1992; Elcheroth et al. 1994; LeVeen et al. 1974; Schumacher et al. 1994; Schumpelick et al. 1993). 27 % der Todesfälle nach peritoneovenösem Shunt werden durch infektiöse Komplikationen wie Pneumonie, Sepsis und Peritonitis verursacht. In 13,9 % der Fälle führen kardiorespiratorische Versagen aufgrund der massiven Volumenverschiebungen zum Tode. Disseminierte intravasale Gerinnung mit Verbrauchskoagulopathie, Nieren- oder Leberversagen sowie gastrointestinale Blutungen sind weitere Todesursachen (Zühlke et al. 1994). Langfristig sind Shuntinfektion und Shuntokklusion die häufigsten Komplikationen (6–40 %; Arroyo et al. 1992; Hillaire et al. 1993). Die Ösophagusvarizenblutung bildet im Langzeitverlauf die häufigste Todesursache (Schumpelick et al. 1993).

Zusammenfassend stellt der peritoneovenöse Shunt eine effiziente und wirksame Alternative zur Behandlung des therapieresistenten Aszites dar. Aufgrund der signifikanten perioperativen Probleme und der unbefriedigenden Langzeitresultate sollte der LeVeen-Shunt nur bei Versagen oder Kontraindikationen der TIPS-Verfahren indiziert werden (Ferral et al. 1993; Henderson et al. 1998).

Literatur

- Arroyo V, Gines P, Planas R (1992) Treatment of ascites in cirrhosis. Diuretics, peritoneovenous shunt, and large-volume paracentesis. *Gastroenterol Clin North Am* 21:237–256
- Edney JA, Hill A, Armstrong D (1989) Peritoneovenous shunts palliate malignant ascites. *Am J Surg* 158:598–601
- Elcheroth J, Vons C, Franco D (1994) Role of surgical therapy in management of intractable scites. *World J Surg* 18:240–245
- Ferral H, Bjarnason H, Wegryn SA, Rengel GJ, Nazarian GK, Rank JM, Tadavarthy SM, Hunter DW, Castaneda-Zuniga WR (1993) Refractory ascites: Early experience in treatment with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Radio-logy* 189:795–801
- Feussner H, Siewert JR (1990) Chirurgische Maßnahmen bei therapieresistentem Aszites. In: Siewert JR, Harder F, Allgöwer M, Blum AL, Hollender LF, Peiper HJ (Hrsg) *Chirurgische Gastroenterologie*. Springer, Berlin
- Fulenwider JT, Galambos JD, Smith RB, Henderson JM, Warren WD. (1986) LeVeen vs Denver peritoneovenous shunts for intractable ascites of cirrhosis. A randomized, prospective trial. *Arch Surg* 121:351–355
- Gines A, Planas R, Angeli P, Guarner C, Salerno F, Gines P, Salo J, Rodriguez N, Domenech E, Soriano G (1995) Treatment of patients with cirrhosis and refractory ascites using LeVeen shunt with titanium tip: comparison with therapeutic paracentesis. *Hepatology* 22:124–131
- Gough IR, Balderson GA (1993) Malignant ascites. A comparison of peritoneovenous shunting and nonoperative management. *Cancer* 71:2377–2388
- Henderson JM, Barnes DS, Geisinger MA (1998) Ascites. *Curr Probl Surg* 35:435–438
- Hillaire S, Labianca M, Borgonovo G, Smadja C, Grange D, Franco D (1993) Peritoneovenous shunting of intractable ascites in patients with cirrhosis: improving results and predictive factors of failure. *Surgery* 113:373–379
- LeVeen HH, Christoudias G, Ip M, Luft K, Falk G, Grosberg S (1974) Peritoneovenous shunting for ascites. *Ann Surg* 180:580–590
- Rosemurgy AS, Statman RC, Murphy CG, Albrink MH, McAllister EW (1992) Postoperative ascitic leaks: The ongoing challenge. *Surgery* 111:623–625
- Schölmerich J (1991) Strategies in the treatment of ascites. *Hepato-Gastroenterol* 38:365–370
- Schumacher DL, Saclarides TJ, Staren ED (1994) Peritoneovenous shunts for palliation of the patient with malignant ascites. *Ann Surg Oncol* 1:378–381
- Schumpelick V, Riesener KP (1993) Peritoneo-venöser Shunt – Indikation, Grenzen, Ergebnisse. *Chirurg* 64:11–15
- Zühlke H, Häring R (1994) Therapie des Aszites – chirurgisch. In: Paquet KJ, Schölmerich J (Hrsg) *Pfortaderhochdruck*. Karger, Basel

37.5

Lebertransplantation – Indikation, Technik, Ergebnisse

A.R. MÜLLER, K.-P. PLATZ, P. NEUHAUS

Bis zum Jahre 1998 wurden an 250 Transplantationszentren weltweit über 10.000 Lebertransplantationen durchgeführt. Die derzeitige Frequenz in Deutschland liegt bei ca. 700 Transplantationen pro Jahr. In den letzten Jahren wurden Einjahresüberlebensraten von über 90 % und Fünfjahresüberlebensraten von über 80 % erreicht (Neuhaus et al. 1995; The US Multicenter FK506 Liver Study Group 1994; European FK506 Multicentre Liver Study Group 1994). Zu diesen Erfolgen haben Verbesserungen der Immunsuppression, der Organkonservierung, der chirurgischen Technik sowie des perioperativen intensivmedizinischen Managements beigetragen.

37.5.1

Indikationen

Die Indikation zur Lebertransplantation ist generell bei Patienten im Endstadium einer Leberzirrhose gegeben (Berg et al. 1998). Ein weitaus kleinerer Anteil

der Patienten wird aufgrund eines akuten Leberversagens notfallmäßig innerhalb von Stunden bis wenigen Tagen transplantiert. Beim akuten Leberversagen handelt es sich überwiegend um akute Hepatitiden (Hepatitis A, B, C bzw. nichtklassifizierbare Hepatitis) gefolgt von Intoxikationen (Paracetamol, Knollenblätterpilze). Ein akutes Leberversagen bei Budd-Chiari-Syndrom, M. Wilson, rezidivierender Halothanexposition oder in der Schwangerschaft wird seltener beobachtet.

Indikationen zur Lebertransplantation

- Akutes Leberversagen
 - Hepatitis A, B, C
 - Intoxikationen (Paracetamol, Pilze)
 - Budd-Chiari-Syndrom
 - M. Wilson
 - Halothan
 - Unklar
- Posthepatitische Zirrhose
 - Hepatitis C
 - Hepatitis B
 - Autoimmunhepatitis
- Alkoholtoxische Zirrhose
- Cholestatische Erkrankungen
 - Primär biliäre Zirrhose
 - Primär sklerosierende Cholangitis
 - Sekundär sklerosierende Cholangitis
 - Gallengangsatresie (Kinder)
- Stoffwechselerkrankungen
 - M. Wilson
 - Hämochromatose
 - α 1-Antitrypsin-Mangel
- Budd-Chiari-Syndrom
- Lebertumore
 - Hepatozelluläres Karzinom in Zirrhose
 - Polyzystische Lebererkrankungen
 - Karzinoid (Metastase)
- Retransplantationen
 - Initiale Nichtfunktion (INF)
 - Chronische Abstoßung
 - Ischemic Type Biliary Lesion
 - Hepatitis-B- und -C-Rezidiv
 - A.-hepatica-Thrombose

Bei den chronischen Leberversagen handelt es sich überwiegend um postnekrotische Leberzirrhosen aufgrund einer chronischen Hepatitis B oder C und etwas seltener um alkoholtoxische Zirrhosen. Alkoholiker müssen länger als ein halbes Jahr abstinenter sein und ein stabiles soziales Umfeld haben. Die zweitgrößte Gruppe stellen Patienten mit cholestatischen Erkrankungen dar. Autoimmune Hepatitiden, Stoffwechselerkrankungen, Budd-Chiari-Syndrom oder andere Erkrankungen treten wesentlich seltener auf.

Die Indikation bei Lebertumoren sollte streng gestellt werden. Hierbei stellen hepatozelluläre Karzinome (HCC) in Zirrhose, die einen Durchmesser von ≤ 3 cm und maximal 3 Herden in einem Leberlappen bei fehlender Metastasierung und ohne Tumoreinbruch in das Gefäßsystem eine gute Indikation dar.

Patienten mit cholangiozellulären Karzinomen sollten aufgrund der schlechten Prognose nicht transplantiert werden. Eine seltene Indikation stellen nichtresektable Karzinoidmetastasen der Leber dar, sofern der Primärtumor saniert ist und keine weitere, extrahepatische Metastasierung nachweisbar ist. Die Inzidenz von Retransplantationen liegt bei ca. 10%.

■ **Indikationszeitpunkt.** Die seit langem etablierte Child-Pugh-Klassifikation gilt heute noch als zuverlässiges Kriterium für den Indikationszeitpunkt (Berg et al. 1998). Ab einem Child-Pugh-Stadium B sollte die Indikation zur Lebertransplantation gestellt werden, da fortgeschrittene zirrhosespezifische Begleiterkrankungen die Komplikationsrate nach Lebertransplantation deutlich erhöhen und somit den Erfolg der Transplantation mindern.

37.5.2

Evaluierung des Empfängers

Die Evaluierung von Patienten zur Lebertransplantation beinhaltet neben der Sicherung der Indikation und des Indikationszeitpunktes laborchemische, mikrobiologische, apparative und konsiliarische Untersuchungen zum Ausschluss von Kontraindikationen:

- schwere Infektion, Pneumonie, Sepsis, Multiorganversagen,
- extrahepatische Malignome,
- fortgeschrittene kardiopulmonale Erkrankungen,
- HIV, AIDS,
- manifeste Alkoholkrankheit,
- Non-Compliance des Patienten.

Bewährt hat sich eine präoperative Angiographie (Zöliakographie) zur Planung der arteriellen Anastomosierung, da fixierte Stenosen des Truncus coeliacus relativ häufig zu beobachten sind und in diesem Fall ein Interponat auf die Aorta zu planen ist. Des Weiteren können Pfortaderthrombosen sicher ausgeschlossen werden.

37.5.3

Transplantationstechnik

Spenderoperation

Bei der Multiorganentnahme wird zunächst die Aorta komplett freigelegt und die A. mesenterica superior am Abgang dargestellt. Dazu wird das rechte Hemikolon aus dem Retroperitoneum gelöst. Danach erfolgt die Darstellung aller Strukturen im Lig. hepatoduodenale. Nach Mobilisation des linken Leberlappens erfolgt das Anschlingen der Aorta subphrenisch (Henne-Bruns 1994).

Perfusion

Diese erfolgt vorzugsweise mittels Druckperfusion über die Aorta sowie simultan über die Pfortader, entweder mittels direkter Kanülierung der Pfortader im Hilusbereich (von uns bevorzugt) oder via Kanülierung der V. mesenterica inferior oder superior. Bei gleichzeitiger Pankreas- oder Dünndarmentnahme wird die Portalvene nach kaudal komplett durchtrennt, um einen freien Ausfluss des Mesenterialvenenblutes zu gewährleisten. Des Weiteren wird die V. cava suprahepatisch sowie im Bereich der Iliakalbifurkation durchtrennt.

Empfängeroperation

Die Transplantation erfolgt überwiegend orthotop (Abb. 37.26a) oder mittels der so genannten „Piggy-Back-Technik“ (Abb. 37.26b; Kremer 1994; Neuhaus u. Platz 1994). Letztere ist indiziert bei aberrierender, stenosierender V. cava, die einen freien Durchfluss nicht sicher gewährleistet (sehr selten), oder bei deutlicher Größendiskrepanz zwischen (kleiner) Spender- und (größerer) Empfängerleber. Weiterer Vorteil der „Piggy-Back-Technik“ ist der Erhalt der V. cava, sodass die Anlage eines venovenösen Bypasses nicht notwendig ist. Vorsicht ist hier jedoch geboten, da das Pfortader- und Mesenterialvenenblut während der anhepatischen Phase nicht dekomprimiert wird. Dies kann postoperativ zur deutlichen Dünndarmdysfunktion führen. Des Weiteren muss hier die Leber von der V. cava komplett freipräpariert werden, was bei ausgeprägter portaler Hypertension ohne Dekompression mittels Bypass

schwierig und zeitaufwendig sein kann. Wir bevorzugen daher die Technik der orthotopen Lebertransplantation unter Anlage eines venovenösen Bypasses, die im Folgenden dargestellt werden soll.

■ **Hepatektomie.** Eröffnung des Abdomens mittels querer Oberbauchlaparotomie unter Verlängerung bis zum Xiphoid in der Medianen. Mobilisation des linken Leberlappens, Darstellung der suprahepatischen V. cava unter Ablösung des rechten Leberlappens vom Zwerchfell und Anschlingen der V. cava. Darstellung und Ligatur der A. hepatica propria, Darstellung und Durchtrennung des Ductus zystikus sowie choledochus im Leberhilus (Abb. 37.27). Einlage von Kathetern für den venovenösen Bypass über eine ca. 5 cm lange Inzision im Bereich der Axilla und Leiste. Ligatur und Durchtrennung der Pfortader unter Einlage eines weiteren Katheters. Nach Anschluss des venovenösen Bypasses, der das Mesenterialvenenblut sowie das Blut der unteren Extremität und der Nieren zur V. axillaris umleitet, Darstellung und Ligatur bzw. Ausklemmung der subhepatischen V. cava. Ausklemmung der suprahepatischen V. cava und Herauslösen der Leber aus dem Retroperitoneum unter Mitnahme der V. cava und Schonung der rechten Nebenniere.

■ **Transplantation.** Anastomosierung der suprahepatischen V. cava mit Prolene 4/0 fortlaufend (s. Abb. 37.26a). Hier ist besonders auf eine kurze, weite Spendervene zu achten (s. technische Komplikationen). Anastomosierung der subhepatischen V. cava in gleicher Technik, die jedoch nicht verknotet, sondern

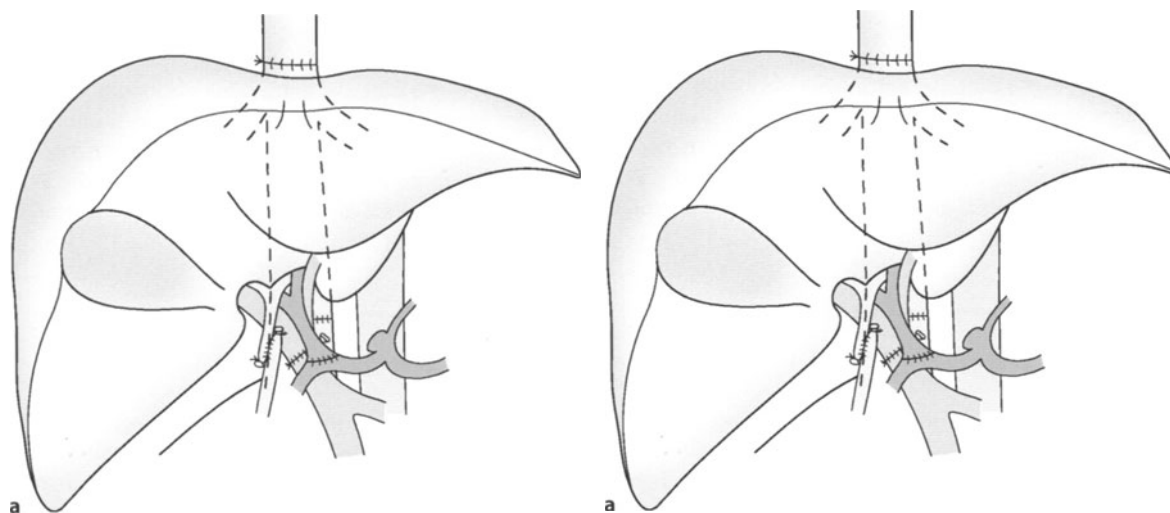


Abb. 37.26. **a** Orthotope Transplantation. End-zu-End-Anastomosierung von infra- und suprahepatischer V. cava. Anastomosierung des Spender-Truncus-coeliacus auf die A. hepatica communis am Konfluens der A. gastroduodenalis. End-zu-End-Anastomosierung der Pfortader; Gallenganganastomose in Seit-zu-Seit-Technik unter Einlage eines T-Drains. **b** „Piggy-Back-Technik“: Anastomosierung der Spender-V. cava auf den Konfluens von mittlerer und linker Lebervene des Empfängers; rechte Lebervene ligiert. Ligatur der infrahepatischen Spender-V. cava (keine Anastomosierung). Die weitere Rekonstruktion von Arterie, Pfortader und Gallengang ist unverändert zu **a**

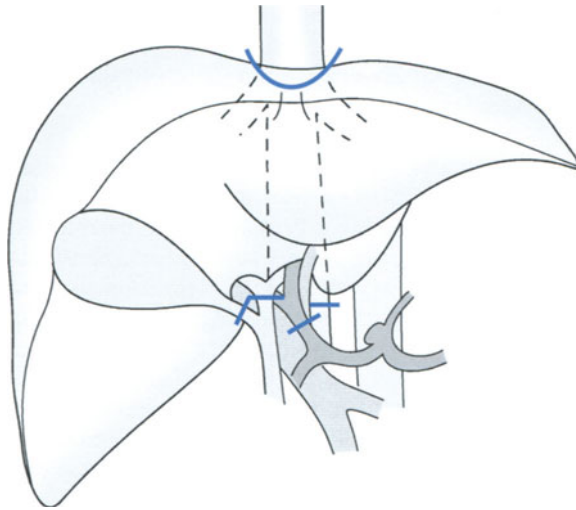


Abb. 37.27. Empfängerhepatektomie. Die A. hepatica propria wird ligiert. Die Ligatur und Durchtrennung des D. cysticus sowie des D. choledochus und der Pfortader erfolgt weit zentral. Absetzung der oberen V. cava lebernah, im Bereich des Abganges der Lebervenen; Absetzung der infrahepatischen V. cava ebenfalls lebernah

mit einem Katheter versorgt wird (Blut oder anderer Flush vor Reperfusion). Anastomosierung der Spender-A.-hepatica bzw. des Truncus coeliacus auf die Empfänger-A.-hepatica, idealerweise am Konfluens der A. gastroduodenalis mit Prolene 7/0. Bei kleinkalibriger Empfänger-A.-hepatica alternative Verwendung des Truncus coeliacus zur Anastomosierung. Bei fixierter Stenose des Truncus coeliacus Anastomosierung auf die Aorta mittels Verlängerung durch ein A.-iliaca-Interponat. Bei nichtfixierter Truncus-coeliacus-Stenose alternativ Spaltung des Lig. arcuatum. Nach Diskonnektion vom Bypass Kürzung und Anastomosierung der Pfortader mit Prolene 6/0 unter leichter Spannung.

Zur Minimierung des Reperfusionsschadens empfiehlt sich die simultane Reperfusion von A. hepatica und V. portae nach Komplettierung aller Anastomosen. Dazu werden zunächst die A. hepatica und V. portae geöffnet und ca. 500 ml Blut über die infrahepatische V. cava abgelassen, falls nicht zuvor mit einer anderen Lösung (Ringerlaktat, Albumin oder Caroliner Rinse) geflushed wurde. Nach Verschluss der infrahepatischen V.-cava-Anastomose erfolgt die Freigabe des Blutflusses der infrahepatischen und suprahepatischen V. cava.

Zur Verringerung gallenwegsbedingter Komplikationen empfiehlt sich die Anastomosierung von Spender- und Empfängergallengang in Seit-zu-Seit-Technik, da hier auch nach Schrumpfung der Anastomose ein ausreichend weiter Abfluss gewährleistet wird (s. Abb. 37.26; Neuhaus et al. 1994). Da bei primär sklerosierender Cholangitis das extrahepatische Gallenwegssystem ebenfalls befallen ist, muss eine Choledo-

chojejunostomie bzw. Choledochoduodenostomie (cave Komplikationen) angelegt werden. Bei großkalibriger A. lienalis bzw. bei einem Lienalis-Steal-Syndrom sollte ein Banding der A. lienalis durchgeführt werden.

„Split-Lebertransplantation“ und Lebendspende

Diese Techniken wurden aufgrund des Organmangels – generell aber insbesondere im Bereich der Kinderlebertransplantation – eingeführt (Bismuth et al. 1984). Nachteilig ist jedoch, dass die Ligamentstrukturen (A. hepatica, Pfortader und Gallengang) nur für einen Empfänger optimal zur Verfügung stehen (Broelsch et al. 1990). Des Weiteren muss das Spenderorgan von hervorragender Qualität sein, da es sonst zu unstillbaren Blutungen aus der Resektionsfläche kommen kann. Aufgrund der Gallenwegsvarianten im Bereich der Segmente IV und VIII sind Gallelecks, bedingt durch abgehängte Gallengangssegmente, nicht selten zu beobachten.

Zunehmend durchgesetzt hat sich die Split-Lebertransplantation in der Pädiatrie, wobei die linkslaterale Segmente (II und III) der Spenderleber für ein Kind verwandt werden und der rechte Leberlappen einem Erwachsenen zugeteilt wird (Lloyd u. Broelsch 1994). Hier zeigt insbesondere das In-situ-Splitting während der Spenderoperation gute Erfolge. Bereits vor Perfusion der Leber werden die Ligamentstrukturen für die linkslaterale Segmente selektiv dargestellt und angeschlungen, das Leberparenchym durchtrennt, beidseits mit Klips versorgt und die linke Lebervene dargestellt. Dies bedeutet zwar einen erheblichen Zeitaufwand während der Spenderoperation, bietet aber die geringsten Komplikationen für beide Empfänger. Alternativ kann die Teilung der Leber auch nach Perfusion am Backtable erfolgen.

Bei der Verwandtenlebertransplantation wird ebenfalls das linkslaterale Segment eines Erwachsenen für die Transplantation eines Kindes verwandt. Die Technik ist ähnlich dem In-situ-Splitting, nur dass die Perfusion erst nach Entnahme des linkslaterale Segmentes ex vivo erfolgt (Lloyd u. Breolsch 1994).

37.5.4

Perioperatives Management

Das perioperative Monitoring sollte ein intensiviertes Kreislaufmonitoring beinhalten. Nach Reperfusion ist besonders auf gute Blutdruckverhältnisse sowie ein hohes Herzzeitvolumen zu achten, da Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose aufgrund der pathophysiologischen Veränderungen hieran adaptiert sind. Des Weiteren ist zur Reduktion des Reperfusionsschadens ein ungehinderter venöser Abfluss in die V. cava bedeutsam. Dies wird erreicht durch Senkung des zen-

tralvenösen Druckes (ZVD: 5–7 mm Hg) sowie durch Vermeidung von postoperativer Nachbeatmung, insbesondere Überdruckbeatmung (Neuhaus et al. 1996). Auch die Wahl der Katecholamine (vorzugsweise Noradrenalin und Dobutamin) ist von Bedeutung für eine gute Durchblutung des Splanchnikusgebietes und Oxygenierung der Leber. Zur Hemmung der Hyperfibrinolyse hat sich die Therapie mit Aprotinin bewährt.

Laborchemisches Monitoring

Neben der Bestimmung von Routinelaborparameter werden nach Lebertransplantation insbesondere die Parameter des Säure-Basen-Haushaltes, das Laktat und der kolloidosmotische Druck bestimmt. Leberspezifische Funktionsparameter, in neuerer Zeit auch α -Glutathion-S-Transferase, werden täglich gemessen (Platz et al. 1997). Als Infektionsparameter sind die Bestimmung von CRP und von spezifischen Zytokinen (sIL-2R, IL-8, sTNF-RII, Procalcitonin) sowie auch der Immunstatus (DR+-Monozyten) des Patienten wegen der laufenden Immunsuppression häufig besser verwertbar als die Bestimmung der Leukozytenzahl. Des Weiteren sollte auch der Magnesiumspiegel wegen seines Zusammenhanges mit dem Auftreten von Krampfanfällen unter den Immunsuppressiva Cyclosporin A oder Tacrolimus bestimmt und Hypomagnesiämien konsequent therapiert werden. Hyponatriämien, die für den Leberzirrhotiker pathognomonisch sind, müssen – falls sie sich nicht spontan normalisieren – langsam über einen Zeitraum von 2–3 Tagen ausgeglichen werden, da sonst die Gefahr der Entwicklung einer lebensbedrohlichen extrapontinen Myelinolyse besteht (Neuhaus et al. 1996).

Invasive Maßnahmen werden aufgrund katheterbedingter Infektion unter der Immunsuppression so kurz wie möglich gehalten (ca. 4–7 Tage).

Apparatives Monitoring

Von besonderer Bedeutung für die postoperative Überwachung ist die tägliche sonographische und dopplersonographische Untersuchung des Transplantates (Neuhaus et al. 1996). Hiermit können vor dem Ansteigen biochemischer Funktionsparameter frühzeitig arterielle Durchblutungsstörungen, Verminderungen des Pfortaderflusses und venöse Abflusshindernisse verifiziert werden. Ferner ist die Darstellung von minderperfundierte und nekrotischen Leberarealen, peri- und intrahepatischen Hämatomen und die Entstehung einer Pankreatitis, eines Milzinfarktes oder eines Pleuraergusses am Intensivbett sofort zu erkennen. Bei pathologischen Befunden können umgehend weitere Diagnostiken wie Computertomographie oder Angiographie eingeleitet werden.

37.5.5 Immunsuppression

Der Durchbruch in der Lebertransplantation gelang durch Einführung von Cyclosporin A Anfang der 80er Jahre. Eine weitere Bereicherung stellte die Zulassung des potenteren Immunsuppressivums Tacrolimus im Jahre 1994 dar. Dieses Medikament ist nicht nur in der Lage, akute und frühe chronische Abstoßungen erfolgreich zu verhindern, sondern kann diese auch therapieren (Neuhaus et al. 1995; The US Multicenter FK506 Liver Study Group 1994; European FK506 Multicentre Liver Study Group 1994; McDirmid et al. 1993; Demetris et al. 1992; Starzl et al. 1989; Winkler et al. 1993).

Da immunologische Reaktionen besonders häufig in der sehr frühen Phase nach Transplantation auftreten (akute Abstoßungen: ca. 30% der Patienten), stellen Antilymphozytenpräparationen wie ATG oder ALG und die Interleukin-2-Rezeptor-Antagonisten Simulect und Daclizumab eine wesentliche Bereicherung dar (Neuhaus et al. 1993). Diese Induktionstherapeutika werden zusätzlich perioperativ angewandt.

Der Purin-Synthesehemmer Mycophenolat-Mofetil bietet möglicherweise Vorteile in der Therapie von Patienten mit virusbedingter Leberzirrhose (Platz et al. 1998) aufgrund seiner in vitro nachgewiesenen virusstatischen Wirkung. Ein weiteres Immunsuppressivum, Sirolimus (Rapamycin), stellt eine gute Ergänzung dar, da es nicht nephro- und neurotoxisch ist.

Die Bereitschaft, akute und chronische Abstoßungen zu entwickeln, hängt auch von der Primärdiagnose bzw. Indikation zur Lebertransplantation ab (Mueller et al. 1998). Mittels Bestimmung des zellulären Immunstatus und neuerer immunologischer Parameter (z.B. sIL-2R, IL-8, Procalcitonin) und unter Berücksichtigung der Primärdiagnose könnte in Zukunft bei Vorhandensein verschiedener Immunsuppressiva das immunsuppressive Management individuell nach den Bedürfnissen des Patienten gestaltet werden (Mueller et al. 1996; Platz et al. 1996a).

37.5.6 Postoperative Komplikationen

Nachblutung

Diese werden mit 10–20% angegeben und können ihre Ursache im Bereich der Anastomose haben oder durch Verletzungen der Leber bei der Spenderoperation bedingt sein. Meistens sind sie durch die unzureichende Funktion der Transplantatleber bedingt und sistieren nach Substitution mit Gerinnungsfaktoren (FFP) und ggf. Thrombozyten sowie Aufnahme der Transplantatfunktion. Eine Hämatomausräumung nach Konsolidierung der Gerinnungssituation (ca. 2–4 Tage) beschleunigt den postoperativen Heilungsverlauf und vermin-

Technische Komplikationen nach Lebertransplantation

- Intraabdominelle Blutung
 - Anastomose
 - Leberkapselverletzung (Spenderoperation)
 - Diffus (Gerinnungsbedingt)
- Gefäßkomplikationen
 - A.-hepatica-Stenose, -Thrombose
 - Portalvenenstenose, -thrombose
 - Stenose der supra- und infrahepatischen V. cava
- Gallenwegskomplikationen
 - Galleleck
 - Gallengangstenose (Anastomose)
 - Stenose der Papilla Vateri
- Unspezifische Komplikationen
 - Dünndarmdysfunktion
 - Intraabdominelle Infektionen, Abszesse
 - Adhäsionen, Verletzungen durch Voroperationen

dert das Risiko einer Infektion bzw. eines intraabdominellen Abszesses.

Arteria-hepatica-Thrombose

Die Inzidenz von Thrombosen der A. hepatica variiert von 2,5–10% bei Erwachsenen und 15–20% bei Kindern (Sanchez-Bueno et al. 1994; Shackleton et al. 1997). Die Gefahr steigt, wenn ein A.-iliaca-Interponat zur Rekonstruktion benutzt wurde. Neben chirurgisch-technischen Aspekten haben auch die Anatomie von Spender und Empfänger (aberrierende Arterien), die initiale Transplantatfunktion (Ödem) sowie immunologische Faktoren (hyperakute und chronische Abstoßung) einen Einfluss auf die Entwicklung einer A.-hepatica-Thrombose. Führendes klinisches Zeichen ist das deutliche Ansteigen der Transaminasen. Tritt die A.-hepatica-Thrombose frühpostoperativ auf, kann eine sofortige Thrombektomie erfolgreich sein (50–88% bei Erwachsenen; Pinna et al. 1996). Anderfalls wird eine notfallmäßige Retransplantation notwendig.

A.-hepatica-Thrombosen im späteren Verlauf kompromittieren die Transplantatfunktion weniger. Hier kommt es jedoch zu einer progredienten Schädigung des Gallenwegsystems (Abb. 37.28), die nach Monaten oder Jahren häufig zur Retransplantation führt (Valente et al. 1996).

Portalvenenthrombose

Die Inzidenz der Portalvenenthrombose liegt bei 0,3–2,2%. Risikofaktoren stellen ein zuvor angelegter portokavaler Shunt, vorangegangene Pfortaderthrombosen sowie hypoplastische Spender- oder Empfängerpfortadern dar. Die Pfortaderthrombose ist umso bedrohlicher, je früher sie auftritt. Frühpostoperativ kann es dabei zu einer deutlichen Transplantatdysfunktion mit hämodynamischer Instabilität und Varizenblutungen kommen. Im späteren Verlauf nach Transplantation ist sie überwiegend asymptomatisch.



Abb. 37.28. Destruktion des intra- und extrahepatischen Gallenwegssystems aufgrund einer A.-hepatica-Thrombose

Vena-cava-Stenose

Eine Stenose der supra- oder infrahepatischen V. cava ist selten (1–2%), geht jedoch mit einer deutlichen Mortalität einher (50–75%). Besonders gefährlich ist die Stenose der suprahepatischen V. cava, da hier der lebervenöse Ausfluss kompromittiert ist. Prädisponierend ist eine zu lange suprahepatische V. cava („kinking“, Abb. 37.29) oder die chirurgische Obstruktion der Anastomose. Es kommt zur massiven Aszitesproduktion, zum Ödem der Leber sowie der distalen Extremität und zur Niereninsuffizienz. Ballondilatation und Stentimplantation können erfolgreich sein. Oftmals ist eine technisch schwierige operative Revision der Anastomose oder eine notfallmäßige Retransplantation erforderlich.

Gallenwegskomplikationen

Sie stellen die häufigsten Komplikationen nach Lebertransplantation dar und werden in 2,3–50% aller lebertransplantierten Patienten beobachtet (Stratta et al. 1989; Greif et al. 1994). Die Inzidenz ist abhängig von

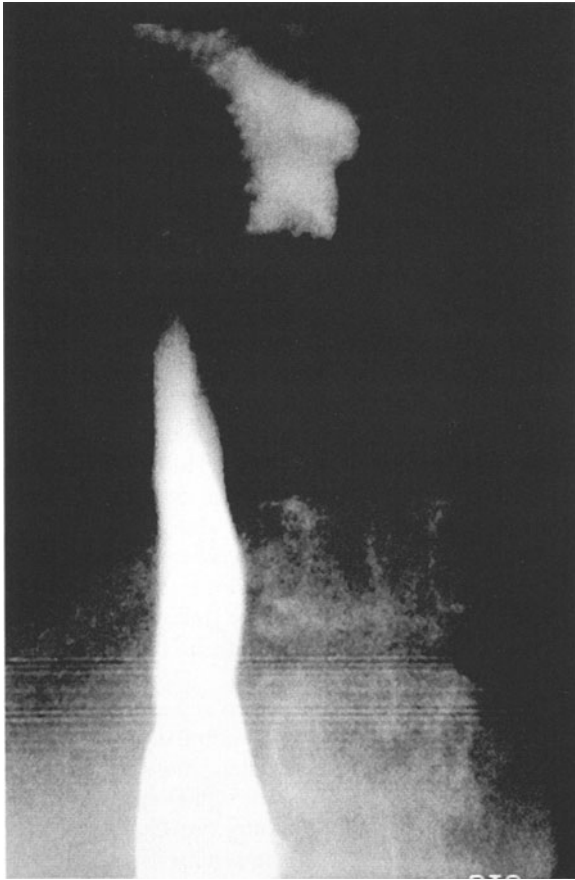


Abb. 37.29. Kavographie. „Kinking“ der V. cava bei langer Spender-V.-cava. Hier wurde eine notfallmäßige Retransplantation notwendig

der Art der Anastomose sowie der Notwendigkeit einer biliodigestiven Anastomose aufgrund der Grunderkrankung. Die niedrigste Inzidenz von Gallenwegskomplikationen wird nach Seit-zu-Seit-Choledochocholedochostomie beobachtet (Neuhaus et al. 1994), während die höchste Inzidenz nach Choledochoduodenostomien sowie nach „Split-Lebertransplantation“ zu finden ist.

Ein Galleleck im Bereich der Anastomose oder der T-Drain-Austrittsstelle findet sich in 1,3–10% (Greif et al. 1994). Seltener ist es durch eine Zystikusstumpfsuffizienz oder aberrierende Gallengänge im Leberbett verursacht (Abb. 37.30a). Stenosen im Anastomosenbereich werden in 2,6% bis über 20% der Fälle beobachtet und können durch die Seit-zu-Seit-Rekonstruktion vermindert werden (Neuhaus et al. 1994). Stenosen des extra- und intrahepatischen Gallenwegs im späteren Verlauf nach Transplantation sind entweder immunologisch (chronische Abstoßung) oder ischämisch durch arterielle Minderperfusion des

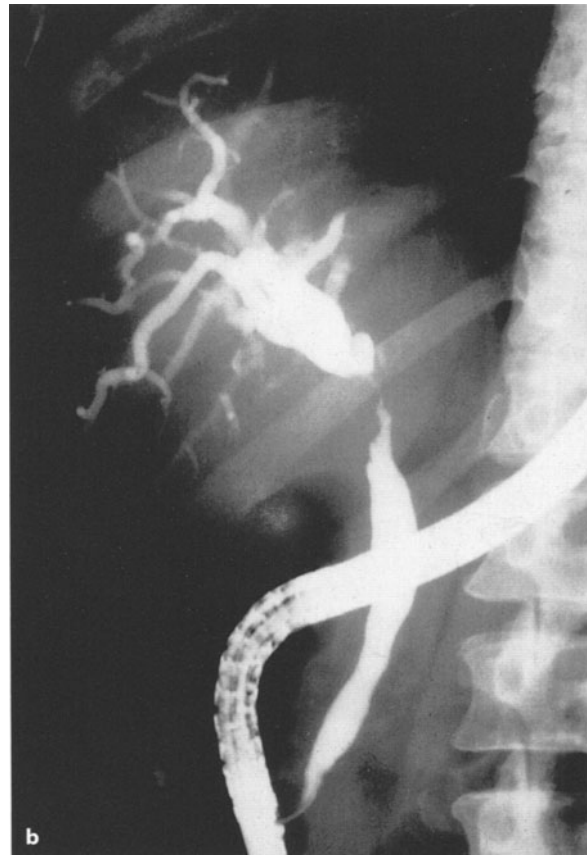
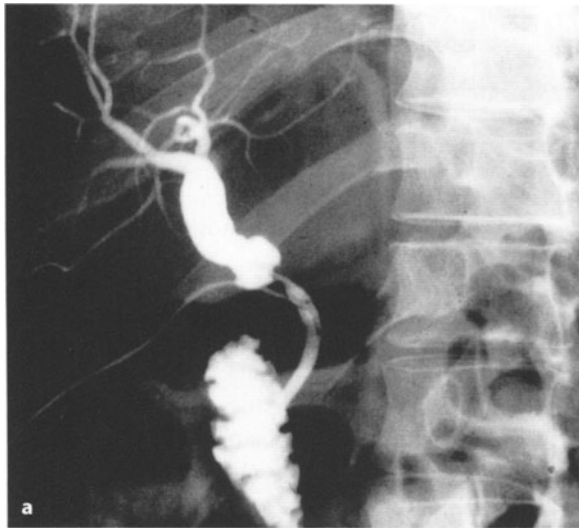


Abb. 37.30. a Stenose der Gallengangsanastomose mittels T-Drain-Darstellung nachgewiesen. Tritt diese sehr früh postoperativ auf und ist mit einem Anstieg der Cholestaseparameter assoziiert, ist eine operative Revision der Gallengangsanastomose zu empfehlen. Andernfalls kann das T-Drain nach ca. 6 Wochen entfernt und die Stenose endoskopisch dilatiert und mit einem Stent versorgt werden. b Stenose der extrahepatischen Gallenwege im Bereich der Hepatikusgabel ca. 2 Monate nach Lebertransplantation. Diese kann erfolgreich mittels Ballondilatation dilatiert werden

Gallenwegssystems aufgrund von A.-hepatica-Thrombosen oder durch Denudierung des Spendergallenganges bedingt. Als weitere Ursache kommt der Konservierungsschaden in Betracht.

In der Mehrzahl der Patienten, besonders bei Gallenwegskomplikationen im späteren Verlauf, erfolgt das Management dieser Komplikationen vorwiegend endoskopisch mittels ERC und Ballondilatation und Stentimplantation (Abb. 37.30b; Sherman et al. 1993; Valente et al. 1996). Diese Patienten müssen engmaschig überwacht und die Indikation zur chirurgischen Intervention bzw. Replantation muss immer wieder neu in Betracht gezogen werden, da die Letalität durch septische Gallenwegskomplikationen nicht zu unterschätzen ist.

37.5.7

Ergebnisse

Der Erfolg der Lebertransplantation ist besonders in der frühpostoperativen Phase im Wesentlichen in der Vermeidung von Komplikationen begründet. Dies beinhaltet ein optimales perioperatives Management, die Vermeidung chirurgisch-technischer Komplikationen und eine gute Abstoßungsprophylaxe. Schwere bakterielle, atypische, virale oder fungale Infektionen sind überwiegend nach komplikationsreichen postoperativen Verläufen und rezidivierender Abstoßungstherapie zu beobachten (Platz et al. 1996b). Die Inzidenz liegt bei ca. 30%, die Letalität bei insgesamt 10%.

Langzeiterfolg

Die Langzeiterfolge nach Lebertransplantation werden ganz wesentlich durch die Gefahr eines Rezidives der Grunderkrankung bestimmt. Dies gilt besonders für Patienten, die aufgrund einer Hepatitis B oder C transplantiert wurden (Berg et al. 1998). Nach Transplantation infolge einer Hepatitis-B-Zirrhose kommt es trotz Hepatitis-B-Hyperimmunglobulin-Prophylaxe in ca. 40% dieser Patienten zur Hepatitis-B-Reinfektion. Diese kann milde sein und sich über Jahre entwickeln, kann jedoch auch einen fulminanten Verlauf nehmen. Virustatika wie Famciclovir und Lamivudine werden zur Therapie der Hepatitis-B-Reinfektion und präoperativ eingesetzt. Obwohl Hepatitis-B-Patienten in über 90% am Rezidiv der Grunderkrankung versterben, liegt das Langzeitüberleben bei 83% (Mueller et al. 1998).

Bei Patienten, die wegen einer Hepatitis-C-Zirrhose transplantiert wurden, kann keine Hyperimmunglobulin-Prophylaxe durchgeführt werden. Es bleibt derzeit lediglich die Therapie mit Virustatika wie Ribavirin und die Therapie mit Interferon- α . Daher kommt es bei

Hepatitis-C-Patienten direkt postoperativ zu einer Reinfektion, die immer mit einer wiederkehrenden Transplantathepatitis einhergeht. Diese kann schwer ausgeprägt sein (frühpostoperativ) oder aber mild und schlechend verlaufen (Monate bis Jahre). Dennoch ist das Langzeitüberleben gut (84%; Mueller et al. 1998).

Bei Patienten, die wegen alkoholtoxischer Leberzirrhose transplantiert wurden, stellt das Rezidiv der Grunderkrankung den größten Risikofaktor für die Langzeitprognose dar (Langzeitüberleben: 87%).

Bei Transplantation wegen eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) in Zirrhose ist die Entstehung eines Tumorrezidivs ein deutlicher Risikofaktor. Hier sind die Größe des Primärtumors zum Zeitpunkt der Transplantation sowie das Tumorstadium von entscheidender Bedeutung. Auch wenn die Indikation streng gestellt wird, lässt sich trotz neuerer guter Untersuchungsmethoden (Eisen-MRT) das Tumorausmaß manchmal erst während der Transplantation bzw. durch den Pathologen richtig erkennen. Im frühen Tumorstadium (1 oder 2) ist eine Heilung bzw. ein uneingeschränktes Überleben möglich (Bechstein et al. 1998).

Cholangiozelluläre Karzinome stellen per se keine Indikation zur Lebertransplantation dar, werden jedoch bei ca. 10% aller Patienten, die wegen primär sklerosierender Cholangitis transplantiert wurden, in der histologischen Aufarbeitung des Explantates gefunden. Dennoch liegt das Langzeitüberleben bei 81%. Die beste Prognose haben Patienten, die aufgrund einer primär biliären Zirrhose transplantiert wurden. Hier liegt das Langzeitüberleben bei 92,5%. Etwas niedriger bei 71% liegt das Überleben bei Patienten, die aus verschiedenen Indikationen retransplantiert werden mussten (Mueller et al. 1998).

37.5.8

Zusammenfassung

Die Lebertransplantation bietet eine gute therapeutische Möglichkeit für Patienten im Endstadium der Lebererkrankung und im akuten Leberversagen. Einjahresüberlebensraten von über 90% sowie Fünfjahresüberlebensraten von 86% dürfen durchaus als erfolgreich betrachtet werden. Weitere Fortschritte in der Immunsuppression und im immunologischen Monitoring werden möglicherweise die Erfolge noch weiter verbessern können. Die in Testung bzw. Entwicklung befindlichen Virustatika werden in Zukunft die Rezidivgefahr für Patienten, die wegen Hepatitis B und C transplantiert wurden, weiter mindern können.

Literatur

- Bechstein WO, Guckelberger O, Kling N, Rayes N, Tullius SG, Lobeck H, Vogl T, Jonas S, Neuhaus P (1998) Recurrence-free survival after liver transplantation for small hepatocellular carcinoma. *Transplant Int* 11 (Suppl 1):78–81
- Berg T, Hopf U, Bechstein WO, Müller AR, Fukumoto T, Neuhaus R, Lobeck H, Neuhaus P (1998) Pretransplant virological markers hepatitis C virus genotype and viremia level are not helpful to predict the individual outcome after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 66:225–228
- Berg T, Bechstein WO, Müller AR, Neuhaus P, Hopf U (1998) Lebertransplantation. *Internist* 39 (in press)
- Bismuth H, Houssin D (1984) Reduced-size orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. *Surgery* 95:367–372
- Broelsch CE, Emond JC, Whittington PF, Thistlethwaite, Baker AL, Lichtor JL (1990) Application of reduced-size liver transplants as split grafts, auxillary orthotopic grafts, and living related segmental transplants. *Ann Surg* 212:368–377
- Demetris AJ, Fung JJ, Todo S et al. (1992) Conversion of liver allograft recipients from cyclosporine to FK506 immunosuppressive therapy – a clinicopathologic study of 96 patients. *Transplantation* 53:1056–1062
- European FK506 Multicentre Liver Study Group (1994) Randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in prevention of liver allograft rejection. *Lancet* 344:423–427
- Greif F, Bronsther OL, Van-Thiel DH, Casavilla A, Iwatsuki S, Tzakis A, Todo S, Fung JJ, Starzl TE (1994) The incidence, timing, and management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Ann Surg* 219:40–45
- Henne-Bruns D (1994) Organ donation. In: Kremer B, Broelsch CE, Henne-Bruns (eds) *Atlas of liver, pancreas, and kidney transplantation*. Thieme, Stuttgart, pp 1–35
- Kremer B (1994) Standard techniques in orthotopic liver transplantation. In: Kremer B, Broelsch CE, Henne-Bruns (eds) *Atlas of liver, pancreas, and kidney transplantation*. Thieme, Stuttgart, pp 36–53
- Lloyd DM, Broelsch CE (1994) Transplantation of liver segments. In: Kremer B, Broelsch CE, Henne-Bruns (eds) *Atlas of liver, pancreas, and kidney transplantation*. Thieme, Stuttgart, pp 54–94
- McDiarmid SV, Klintmalm GB, Busuttil RG (1993) FK506 conversion for intractable rejection of liver allograft. *Transpl Int* 6:305–312
- Mueller AR, Platz KP, Berg T, Lobeck H, Neuhaus P (1998) Influence of immunosuppression on patient outcome after liver transplantation. *Transplant Proc* 30:1495–1496
- Mueller AR, Platz K-P, Haak M, Undi H, Müller C, Köttgen E, Weidemann H, Neuhaus P (1996) The release of cytokines, adhesion molecules, and extracellular matrix parameters during and after reperfusion in human liver transplantation. *Transplantation* 62:1118–1126
- Neuhaus P, Bechstein WO, Blumhardt G, Wiens M, Lemmens P, Langrhr JM, Lohmsnn R, Steffen R, Schlag H, Slama KJ (1993) Comparison of quadruple immunosuppression after liver transplantation with ATG or Il-2 receptor antibody. *Transplantation* 55:1320–1327
- Neuhaus P, Platz KP (1994) Liver transplantation – newer surgical approaches. *Gastrointestinal transplantation. Balieres Gastroenterology* 8:481–493
- Neuhaus P, Blumhardt G, Bechstein WO, Steffen R, Platz K-P, Keck H (1994) Technique and results of biliary reconstruction using side-to-side choledochocholedochostomy in 300 orthotopic liver transplants. *Ann Surg* 219:426–434
- Neuhaus P, Blumhardt G, Bechstein WO et al. (1995) Comparison of FK506- and cyclosporine-based immunosuppression in primary orthotopic liver transplantation. A single center experience. *Transplantation* 59:31–40
- Neuhaus P, Müller AR, Platz KP (1996) Die Lebertransplantation als Schule der Viszeralchirurgie: Erfahrungen für das perioperative Management. Liver transplantation – a challenge in visceral surgery: experiences in perioperative management. *Der Chirurg* 67:341–347
- Pinna AD, Smith CV, Furukawa H, Starzl TE, Fung JJ (1996) Urgent revascularization of liver allografts after early hepatic artery thrombosis. *Transplantation* 62:1584–1587
- Platz KP, Mueller AR, Rossaint R, Steinmüller T, Lemmens HP, Lobeck H, Neuhaus P (1996) Cytokine pattern during rejection and infection after liver transplantation: improvements in postoperative monitoring? *Transplantation* 62:1441–1450
- Platz K-P, Mueller AR, Zytowski M, Lemmens P, Lobeck H, Neuhaus P (1996) Management of acute steroid-resistant rejection after liver transplantation. *World J Surg* 20:1052–1059
- Platz KP, Mueller AR, Haller GW, Müller C, Wenig M, Neuhaus R, Köttgen E, Neuhaus P (1997) Determination of α - and Pi-Glutathione-S-Transferase will improve the monitoring after LTx. *Transplant Proc* 29:2827–2829
- Platz KP, Mueller AR, Willimski C, Berg T, Hopf U, Radke C, Neuhaus P (1998) Indication for Mycophenolate mofetil therapy in HCV-patients undergoing liver transplantation. *Transplant Proc* 30:2332–2333
- Sanchez-Bueno F, Robles R, Ramirez P, Acosta F, Rodriguez JM, Lujan J, Pons JA, Aguilar J, Parrilla P (1994) Hepatic artery complications after liver transplantation. *Clin Transplant* 8:399–404
- Shackleton CR, Goss JA, Swenson K, Colquhoun SD, Seu P, Kinkhabwala MM, Rudich SM, Markowitz JS, McDiarmid SV, Busuttil RW (1997) The impact of microsurgical hepatic arterial reconstruction on the outcome of liver transplantation for congenital biliary atresia. *Am J Surg* 173:431–435
- Sherman S, Shaked A, Cryer HM, Goldstein LI, Busuttil RW (1993) Endoscopic management of biliary fistulas complicating liver transplantation and other hepatobiliary operations. *Ann Surg* 218:167–175
- Starzl TE, Todo S, Fung J, Demetris AJ, Venkateremman R, Jain A (1989) FK506 for liver, kidney, and pancreas transplantation. *Lancet* 2:1000–1004
- Stratta RJ, Wood RP, Langnas AN et al. (1989) Diagnosis and treatment of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Surgery* 106:675–684
- The US Multicenter FK506 Liver Study Group (1994) A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. *N Engl J Med* 331:1110–1117
- Valente JF, Alonso MH, Weber FL, Hanto DW (1996) Late hepatic artery thrombosis in liver allograft recipients is associated with intrahepatic biliary necrosis. *Transplantation* 61:61–65
- Winkler M, Ringe B, Jost U, Melter M, Rodeck B, Buhr T, Brinkmann T, Pichlmayr R (1993) Conversion from cyclosporin to FK506 after liver transplantation. *Transpl Int* 6:319–324
- Zajko AB, Claus D, Clapuyt P, Esquivel CO, Moulin D, Starzl TE, de-Ville-de-Goyet J, Otte JB (1989) Obstruction to hepatic venous drainage after liver transplantation: treatment with balloon angioplasty. *Radiology* 170:763–765